



**Raquel de Jesus Barbosa Palma**

Licenciada em Biologia Celular e Molecular

## **Alimentos funcionais e nutrigenómica no tratamento e prevenção de doenças**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
Tecnologia e Segurança Alimentar

Orientadora: Professora Doutora Maria Paula Duarte, Professora  
Auxiliar, FCT-UNL

Júri:

Presidente: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>a</sup> Ana Luísa Fernando

Arguente: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>a</sup> Margarida Gonçalves

Vogal: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Paula Duarte



FACULDADE DE  
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA  
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

**Novembro, 2020**



Copyright © Raquel de Jesus Barbosa Palma, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.



## Agradecimentos

Um obrigado aos Professores da UNL/FCT, do Departamento de Ciências e Tecnologia da Biomassa, que para além de excelentes professores que respondem às perguntas mais disparatadas e a emails durante o fim de semana com dúvidas para o teste de segunda-feira, são ótimas pessoas, e sem dúvida marcaram o meu percurso académico pela positiva. Um especial obrigado à Professora Doutora Maria Paula Duarte, Professora Auxiliar da UNL/FCT que aceitou orientar-me na realização da dissertação e me auxiliou nos vários projetos iniciados para a dissertação, mas que não puderam ter continuação.

A minha eterna gratidão à minha família que compreendeu o meu desespero na realização da dissertação e me deixou escapar aos sábados de limpeza. Ao Zé que sempre me ajudou em tudo o que precisei sem nunca esperar nada em troca e que tem as piadas mais à pai de toda a gente que conheço. Aos meus irmãos que tão rápido me tiram a paciência como me confortam e põe a sorrir, ao Rodrigo que independentemente da idade demonstra o espírito curioso e teimoso (algo deveras importante no mundo das ciências), à Tita que tem sempre vídeos engraçados para me mostrar e aceita sempre a minha presença à porta do quarto quando não quero trabalhar mais ou estou aborrecida e à Melissa que apesar de não saber guardar segredos me consegue sempre fazer rir. Uma final obrigada do fundo do meu coração aos meus pais. À minha mãe quero agradecer pelo apoio incondicional não só durante este período, mas toda a minha vida. Ao meu pai por estar sempre lá para mim sem perguntas e recriminações, que todos os dias me consegue fazer sorrir pelas razões mais simples.

Agradeço a todos os meus amigos pelos anos de amizade, pelos momentos em que me ajudaram a relaxar e a aproveitar momentos fugazes de risos e brincadeiras. Ao meu grupo de amigos do Mestrado: Sofia, Vanessa e João, que sem dúvida serão amigos para o resto da vida. À Ana Lúcia, que conversa horas comigo sobre os problemas da tese e que me compreendia melhor que ninguém. Ao meu grupo de sempre, TRBR, que estão comigo desde sempre e têm sempre um ouvido e ombro amigo. Um especial obrigado à Marta que para além de ouvir as minhas queixinhas e de me levar a festas, esteve a rever a tese em cima da hora e sem questionar.

Finalmente à minha sanidade que aguentou o stress de escrever uma dissertação puramente teórica durante uma pandemia mundial com a família em quarentena.



## Resumo:

A procura dos consumidores por alimentos que sejam benéficos para a saúde tem aumentado nas últimas décadas entre a população mundial. Desde tempos antigos, que os humanos sabem que a alimentação pode interferir na condição de saúde de um indivíduo e usam produtos alimentares como remédios medicinais. Frutas, vegetais, azeite, produtos lácteos, mel e vinho são alguns exemplos de alimentos que constituem a dieta mediterrânica um dos melhores exemplos de alimentação saudável, dado que contém múltiplos componentes bioativos como polifenóis, carotenoides, vitaminas, compostos organossulfurados e ácidos gordos. Com a progressão na ciência, os cientistas começaram a interrogar-se sobre a interação destes componentes bioativos e o genoma humano, e se dessa interação advêm benefícios para o organismo. Surge então a nutrigenómica, que utiliza as OMICS, ferramentas que estudam os genes (genómica), o RNA (transcritómica), as proteínas (proteómica) e os metabolitos (metabolómica), para compreender as interações recíprocas existentes entre genes e nutrientes a um nível molecular. A descrição deste mecanismo de interação (gene-nutriente) ajudará na possível mitigação e prevenção de doenças não transmissíveis, como a obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares e cancro, que se estão a tornar um sério problema de saúde pública mundial.

**palavras Chave:** Alimento funcional; Componente bioativo; Nutrigenómica; Prevenção de doenças; Tratamento de doenças.





## Abstract

Consumer demand for foods that are beneficial to health has increased in recent decades among the world's population. Since ancient times, humans have known that food can interfere with an individual's health condition and use food products as medicinal treatment. Fruits, vegetables, olive oil, dairy products, honey and wine are some examples of foods that are present in the mediterranean diet, one of the best examples of healthy nutrition, as it contains lots of bioactive components such as polyphenols, carotenoids, vitamins, organosulfur compounds and fatty acids. As science progressed, scientists began to wonder about the interaction of these and other bioactive components and the human genome, and whether the organism benefits from that interaction. So, nutrigenomics is created, a field that uses OMICS, a group of areas that studies genes (genomics), RNA (transcriptomics), proteins (proteomics) and metabolites (metabolomics), to understand the reciprocal interactions between genes and nutrients at a molecular level. The comprehension of this mechanism (gene-nutrient) will help in the possible mitigation and prevention of non-communicable diseases, such as obesity, diabetes, cardiovascular diseases and cancer, which are becoming a serious public health problem worldwide.

**Key words:** Functional food; Bioactive compound; Nutrigenomics; Disease prevention; Treatment.



## Índice de Matérias

Capítulo 1 – Introdução .....	1
1.1 Contexto de desenvolvimento.....	1
1.2 Estrutura.....	1
1.3 Objetivo.....	1
Capítulo 2 – Alimentos funcionais .....	3
2.1 Definição .....	3
2.2 Alimentos funcionais origem vegetal.....	4
2.2.1 Fruta e Vegetais .....	4
2.2.2 Cereais .....	5
2.2.3 Azeite.....	5
2.2.4 Chá.....	6
2.2.5 Vinho .....	7
2.3 Alimentos funcionais origem animal .....	7
2.3.1 Peixe e Marisco .....	7
2.3.2 Produtos lácteos.....	8
2.3.3 Mel.....	9
2.4 Compostos bioativos .....	9
2.4.1 Polifenóis .....	10
2.4.2 Carotenóides .....	12
2.4.3 Compostos orgânicos de Enxofre.....	13
2.4.4 Ácidos gordos.....	14
2.4.5 Fibras .....	16
2.4.6 Prebióticos e Probióticos .....	16
2.4.7 Vitaminas e Minerais.....	18
2.5 Consumo alimentos funcionais .....	20
2.6 Legislação Europeia .....	21
Capítulo 3 – Nutrigenómica.....	25
3.1 Mundo das OMICs .....	25
3.1.1 Genómica.....	26
3.1.2 Transcritómica.....	28
3.1.3 Proteómica.....	28
3.1.4 Metabolómica .....	29
3.2 Nutrigenómica.....	29
3.2.1 Mecanismos de alteração da expressão genética.....	31
3.2.2 Exemplos de interação dieta/genoma .....	32

3.2.3 Ética.....	34
Capítulo 4 – Prevenção e tratamento de doenças.....	35
4.1 Doenças não transmissíveis .....	35
4.2 Obesidade.....	36
4.3 Diabetes.....	38
4.4 DCVs.....	41
4.5 Cancro .....	43
Capítulo 5 – Conclusões .....	45
Bibliografia .....	47

## Índice de Tabelas

Tabela 2.1 - Benefícios de alguns exemplos de componentes bioativos presentes nas frutas e vegetais .....	4
Tabela 2.2 - Benefícios de alguns exemplos de componentes bioativos presentes em cereais. ....	5
Tabela 2.3 - Benefícios de alguns exemplos de componentes bioativos presentes no peixe e marisco .....	8
Tabela 2.4 - Benefícios de alguns exemplos de componentes bioativos presentes nos produtos lácteos .....	9
Tabela 2.5 - Benefícios e composição de alguns exemplos de ácidos gordos.....	15
Tabela 2.6 - Reivindicações de redução de risco de uma doença autorizadas pela Comissão Europeia .....	23
Tabela 3.1 - Efeitos causados por compostos bioativos, após a atuação dos mesmos em fatores transcricionais ou sensores.....	31



## Índice de Figuras

Figura 2.1 – Mecanismos de redução de risco de doenças dos polifenóis presentes no chá .....	6
Figura 2.2 - Aplicação tópica de mel numa úlcera neuropática diabética durante 3 semanas (a-e) e observação da sua atividade cicatrizante.....	9
Figura 2.3 - Diferentes tipos de compostos e quais as doenças que a sua bioatividade previne/trata .....	10
Figura 2.4 – Classificação dos polifenóis e estruturas químicas de alguns exemplos.....	10
Figura 2.5 - Estrutura química do $\beta$ -caroteno .....	12
Figura 2.6 – Estrutura química do licopeno.....	12
Figura 2.7 - Estrutura química da luteína (esquerda) e da zeaxantina (direita). ....	13
Figura 2.8 – Estrutura química da astaxantina.....	13
Figura 2.9 - Mecanismos de ação contra doenças instigados por pré- e probióticos.....	18
Figura 2.10- Classificação dos micronutrientes .....	19
Figura 2.11 - Características de qualidade de um produto. ....	21
Figura 2.12 - Definição dos diferentes tipos de alegações alimentares de acordo com o artigo 2.2 do Regulamento (CE) 1924/2006 .....	22
Figura 3.1 – Representação e comparação do dogma central da biologia (A) e da biologia de sistemas-OMICs (B) .....	25
Figura 3.2 – Diagrama com as áreas das OMICs afetadas pela alimentação e as respetivas áreas de estudo .....	26
Figura 3.3- Representação da interação entre nutrientes e o genoma, com a devida diferenciação dos termos respeitantes à genómica nutricional.....	27
Figura 3.4- Gráfico com o número de artigos publicados no Pubmed por ano sobre a nutrigenómica. ....	31
Figura 3.5 - Alterações fenotípicas causadas nas abelhas devido à alimentação larval .....	33
Figura 3.6 – Alterações fenotípicas na 2ª geração nos ratos, devido à presença (esquerda) ou não (direita) de suplementos com capacidade de metilação na dieta da progenitora .....	33
Figura 4.1 - Mecanismos gerais de prevenção e tratamento de doenças e os respetivos componentes bioativos envolvidos. ....	35
Figura 4.2 – Potenciais mecanismos de alimentos funcionais na prevenção de obesidade.....	36
Figura 4.3 - Representação do mecanismo de ação do PPAR .....	38
Figura 4.4 – Mecanismo bioquímico da célula $\beta$ pancreática em resposta a diferentes níveis de stress nutritivo.....	39
Figura 4.5- Vias que permitem o desenvolvimento de células cancerígenas .....	44





## Lista de abreviaturas, acrónimos, siglas e símbolos

APOE – Apoloproteína E

DCVs – Doenças cardiovasculares

DHA – Ácido docosaexaenóico

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DNTs – Doenças não transmissíveis

EFSA – Autoridade Europeia de Segurança Alimentar

EPA – Ácido eicosapentaenóico

EU – União Europeia

FUFOSE - Commission Concerted Action on Functional Food Science in Europe

Ile – Isoleucina

Leu – Leucina

Lys – Lisina

Met – Metionina

miRNA – micro RNA

mRNA – RNA mensageiro

MUFAs – Ácidos gordos monoinsaturados

OSCs – Compostos orgânicos de enxofre

OTC – Ornitina transcarbamilase

Phe – Fenilalanina

PPAR – Recetores ativados por proliferadores de peroxissoma

PUFAs – Ácidos gordos polinsaturados

RAR – Recetor Ácido Retinóico

RNA – Ácido Ribonucleico

ROS – Espécies reativas de oxigénio

RXR – Recetor X retinóico

SCFAs – Ácidos gordos de cadeia curtas

SNPs – Polimorfismos de nucleótido único

Thr – Treonina

Trp - Tryptofano

Try – Tirosina

Val – Valina

VDR – Recetor de Vitamina D



## Capítulo 1 – Introdução

*“Illnesses do not come upon us out of the blue. They are developed from small daily sins against Nature. When enough sins have accumulated, illnesses will suddenly appear.” - Hyppocrates*

### 1.1 Contexto de desenvolvimento

A presente dissertação é realizada no âmbito de obtenção do grau de mestre em Tecnologia e Segurança Alimentar. Originalmente estava prevista a realização de um estágio curricular em laboratório e a subsequente realização da dissertação. No entanto, após a aplicação de medidas excecionais em resposta à situação epidemiológica provocada pelo coronavírus SARS-CoV-2 e da doença COVID-19, não foi possível a realização do mesmo sendo necessária a construção de uma dissertação que não dependesse de uma componente prática.

O tema escolhido para a elaboração da dissertação liga dois temas relacionados com o meu percurso universitário. Tem uma componente genética que integra os conhecimentos da minha licenciatura em Biologia Celular e Molecular e uma componente de nutrição referente aos presentes estudos em Tecnologia e Segurança Alimentar.

### 1.2 Estrutura

A presente dissertação está dividida em cinco capítulos, estruturados da seguinte forma:

No **Capítulo 1 – Introdução**, é feita uma breve descrição do contexto de desenvolvimento da tese e os objetivos são descritos.

**Capítulo 2 – Alimentos funcionais**, neste capítulo após entendimento do que é um alimento funcional, são descritos alguns exemplos dos mesmos e dos seus principais componentes bioativos. É também descrito o consumo dos alimentos funcionais e a legislação referente em vigor.

O **Capítulo 3 – Nutrigenómica**, é referente à genómica nutricional, onde primeiro se explicam as metodologias auxiliares à nutrigenómica, e em seguida, o conceito de nutrigenómica é definido, e os seus mecanismos de ação exemplificados. Por fim é analisada a ética na aplicação prática desta disciplina.

No **Capítulo 4 – Prevenção e tratamento de doenças**, são descritos alguns exemplos de doenças não transmissíveis e quais os alimentos/componentes bioativos que têm mais efeito na sua prevenção e/ou tratamento.

Finalmente o **Capítulo 5 – Considerações finais**, consiste nas conclusões retiradas ao longo da tese e as perspetivas futuras neste campo das ciências alimentares.

### 1.3 Objetivo

O principal objetivo desta dissertação é fazer uma revisão bibliográfica sobre as formas de prevenção e tratamento de doenças não transmissíveis através da alimentação, nomeadamente sobre o papel dos alimentos funcionais e da nutrigenómica.

Esta compreensão é feita através da caracterização dos alimentos funcionais, dos seus componentes bioativos e dos seus mecanismos de atuação, de maneira a que tragam benefícios, além dos expectáveis, ao organismo. Um dos mecanismos de atuação envolve a interação com o ácido desoxirribonucleico (DNA) e alteração da expressão genética (nutrigenómica).



## Capítulo 2 – Alimentos funcionais

*“Let food be your medicine and medicine your food” - Hyppocrates*

### 2.1 Definição

Os custos de saúde e a esperança média de vida têm vindo a aumentar ao longo do tempo, provocando uma maior procura por métodos alternativos de saúde mais baratos e acessíveis. A procura de alimentos e bebidas que melhoram ou beneficiam a saúde aumentou em muitas partes do mundo, oferecendo um novo tipo de ferramenta de saúde que promete efeitos específicos relacionados com determinados componentes alimentares (Adadi et al., 2019; Silva et al., 2020).

No início década de 1980, no Japão, foi introduzido pela primeira vez o termo “alimentos funcionais”, referindo-se a alimentos que contêm um ou mais ingredientes com funções benéficas para saúde e que tenha sido oficialmente aprovado por entidades competentes a fim de reivindicar os seus efeitos fisiológicos no corpo humano (Adadi et al., 2019).

Apesar de ainda não existir uma definição universal de alimento funcional, a mais consensual é a proposta pela FUFOSE (Commission Concerted Action on Functional Food Science in Europe), que designa alimento funcional como “um alimento que afeta, de forma benéfica, uma ou mais funções específicas do organismo, para além dos efeitos nutricionais adequados, de maneira a ser relevante para a melhoria do estado de saúde e bem-estar e/ou redução do risco de doença. É consumido como parte de um padrão alimentar adequado e não é um comprimido, cápsula ou qualquer forma de suplemento alimentar” (Adadi et al., 2019; Silva et al., 2020). Assim, de acordo com a definição, um alimento funcional pode ser, um alimento natural com compostos biologicamente ativos ou um alimento modificado, por meio da adição, remoção ou modificação de compostos, e que tem benefícios para a saúde clinicamente comprovados e documentados (Braconi et al., 2018).

Na literatura encontra-se frequentemente o termo nutracêutico associado a alimento funcional, no entanto, estes termos não são sinónimos. Nutracêutico é um termo derivado da aglutinação das palavras “nutrição” e “farmacêutico”, e é definido como “suplemento dietético que entrega de uma forma concentrada um agente bioativo de um alimento, apresentado em uma matriz não alimentar, e usado para melhorar a saúde em doses que excedem aquelas que poderiam ser obtidas por alimentos normais” (Braconi et al., 2018). Portanto, a diferença entre alimentos funcionais e nutracêutico é a matriz em que o componente bioativo é apresentado. Caso seja na forma de um produto alimentar, é um alimento funcional, se for na forma isolada e concentrada de um comprimido ou semelhante, é um nutracêutico.

De acordo com Gu *et al.* (2016) os alimentos funcionais podem ser classificados de acordo com a presença dos componentes bioativos, da seguinte forma:

- 1) Alimentos básicos, que são os produtos alimentares que naturalmente contêm componentes bioativos, como cenouras e  $\beta$ -caroteno;
- 2) Alimentos processados com adição de bioativos, que são os produtos a que durante o processamento se adicionam componentes bioativos que previamente não existiam, como iogurtes e pre/probióticos;
- 3) Alimentos fortificados com bioativos, que são os produtos nos quais os componentes bioativos existem naturalmente no produto alimentar, mas a quantidade é alterada ou concentrada, como tomates com conteúdo de licopeno aumentado.
- 4) Alimentos com componentes eliminados, que são os produtos alimentares em que um componente deletério é removido, reduzido ou substituído por outro com efeitos benéficos.

Nas secções seguintes serão discutidos vários exemplos de alimentos funcionais, tanto de origem vegetal (capítulo 2.2) como animal (capítulo 2.3), de compostos bioativos e os seus mecanismos de ação (capítulo 2.4), o consumo de alimentos funcionais (capítulo 2.5) e a legislação em vigor (capítulo 2.6).

## 2.2 Alimentos funcionais origem vegetal

Evidências epidemiológicas indicam que uma dieta à base de plantas pode reduzir o risco de doenças crónicas. Nos alimentos de origem vegetal foram identificadas mais de uma dúzia de classes de componentes biologicamente ativos, os "fitoquímicos". Os fitoquímicos são produtos químicos derivados de plantas, não nutritivos e biologicamente ativos que funcionam no corpo para prevenir o aparecimento de certas doenças não transmissíveis. Os fitoquímicos mais importantes são compostos fenólicos e carotenóides em frutas e vegetais, e fibras em produtos à base de cereais (Gul et al., 2016; Tripathi et al., 2018).

### 2.2.1 Fruta e Vegetais

A fruta e os vegetais são dos produtos alimentares mais consumidos, uma vez que constituem a base da pirâmide dos alimentos (Kulczynski & Gramza-Michałowska, 2019). Estudos epidemiológicos mostram que o risco de cancro em pessoas que consomem dietas com maiores quantidades de frutas e vegetais é de metade do que naqueles que consomem menores quantidades dos mesmos (Gul et al., 2016; Tripathi et al., 2018).

Frutas e vegetais são produtos ricos em fibras, vitaminas, minerais e fitoquímicos apesar de diferirem qualitativa e quantitativamente nos mesmos (Alissa & Ferns, 2017). Na Tabela 2.1 estão descritos alguns exemplos de frutas e vegetais, os compostos bioativos neles presentes e os seus respetivos benefícios na saúde.

**Tabela 2.1-** Exemplos de benefícios associados a componentes bioativos presentes nas frutas e vegetais. [Adaptado de (Tripathi et al., 2018)]

Alimento Funcional	Componente Bioativo	Benefícios
Cenouras, espinafre e tomate	Beta-caroteno	Propriedades antioxidantes
Tomate, melancia e abóbora	Licopeno	Atividade anticancerígena no cancro próstata
Ervilhas e feijão	Fibra	Redução risco doenças cardiovasculares
Alho e cebola	Sulfurofano	Destoxificação de compostos indesejáveis e anticancerígeno
Batata doce	Ácido pantoténico	Regulação do metabolismo e síntese de hormonas
Repolho e nabo	Tióis	Propriedades imunológicas, cardiovasculares, antimutagénicas e anticancerígenas
Couve, nabo e couve de bruxelas	Glucosinolatos	Regulação de glóbulos brancos e citoquinas e propriedades anticancerígenas

O grupo das frutas é especialmente conhecido pelo seu alto teor de vitaminas, que são fundamentais na prevenção de doenças, mas existem muitos outros componentes com propriedades medicinais. Uma fruta que tem ganho cada vez mais destaque é a romã, por apresentar uma grande atividade antioxidante, com antocianinas, derivados de ácido elágico e taninos hidrolisáveis responsáveis por essa atividade. Devido aos seus benefícios a romã tem sido incluída em muitos produtos alimentícios, como sumos, iogurtes, geleias, vinhos e vinagres, a fim de aumentar os seus valores nutritivos (Fernandes et al., 2019). O sumo de arando é bastante reconhecido como eficaz no tratamento de infeções do trato urinário, pensa-se que esta atividade seja devida às proantocianidinas (flavonóides) que inibem a adesão de patogénicos, principalmente *Escherichia coli*, nas células uroepiteliais (Tripathi et al., 2018).

Os vegetais mais reconhecidos devido às propriedades medicinais são os vegetais *allium*, que englobam o alho e a cebola e os vegetais crucíferos, como os brócolos, couves e repolho. Os supostos benefícios do alho para a saúde são numerosos, incluindo propriedades antibióticas, antioxidantes, anti-inflamatórias, anti-hipertensivas anticancerígenas e redutoras do colesterol, principalmente devido à presença de compostos orgânicos de enxofre (Miekus et al., 2020; Poojary et al., 2017; Ramirez et al., 2017). Um estudo epidemiológico associou o consumo frequente de vegetais crucíferos com diminuição do risco de cancro. As propriedades anticancerígenas dos vegetais crucíferos são maioritariamente relacionadas com o alto teor de glucosinolatos (Tripathi et al., 2018).

### 2.2.2 Cereais

Os cereais são um dos principais alimentos básicos consumidos em todo o mundo e fornecem uma ótima fonte de energia e de proteínas (Aune et al., 2016). Grãos, referidos de forma comum como 'cereais', são as sementes comestíveis, e na sua forma natural (grãos inteiros). Os cereais são constituídos pelo farelo, que é a camada externa protetora, rica em fibras, vitaminas B e alguns minerais como ferro, magnésio e zinco, pelo gérmen, que é o “alimento” para a semente e contém antioxidantes, vitamina E e algumas vitaminas B, e pelo endosperma que fornece carboidratos, proteínas e energia. No entanto, quando os cereais são refinados são removidos o farelo e gérmen, ficando apenas o endosperma, perdendo-se os nutrientes presentes nesses dois constituintes (Aune et al., 2016; Cooper, 2015).

Alguns dos principais cereais consumidos pelos humanos incluem arroz, centeio, milho, cevada, sorgo e trigo (Cooper, 2015). Os principais compostos bioativos associados a cereais integrais são os compostos fenólicos, como lignanas, ácido ferúlico e o ácido cinâmico, fibras dietéticas como os beta-glucanos, e outros compostos como inosítois e betaína. Estes e outros compostos bioativos estão associados a um risco reduzido de doenças gastrointestinais e cardiovasculares e cancro, especialmente cancro do cólon, exemplificado na Tabela 2.2. (Cálinioiu & Vodnar, 2018).

**Tabela 2.2** - Exemplos de benefícios de alguns componentes presentes em cereais. [Adaptado de (Tripathi et al., 2018)]

Alimento funcional	Componente Bioativo	Benefícios
Farelos de trigo e milho	Fibras insolúveis	Otimiza funcionamento do trato digestivo e reduz risco de cancro no cólon
Aveia	$\beta$ -glucano	Reduz risco de doenças coronárias
Trigo, milho e soja	Estanóis e esteróis	Redução do colesterol e anticancerígeno
Sementes de linho e centeio	Lignanas	Otimiza funções imunológicas e cardiovasculares
Sementes de girassol	Vitamina E	Atividade antioxidante

### 2.2.3 Azeite

O azeite é obtido a partir das azeitonas (*Olea Europaea L.*), e pode ser designado de extra virgem, virgem ou refinado, dependendo da acidez e processo sofrido. O azeite é constituído por duas frações: uma fração saponificável, que é aproximadamente 90-99%, e uma fração minoritária que é composta por duas subfrações: fração insaponificável e fração fenólica. Os principais componentes da fração saponificável são ácidos gordos, dos quais 80% correspondem a ácido oleico (monoinsaturado), 3 a 22% são ácidos gordos polinsaturados (PUFAs), principalmente ácido  $\alpha$ -linoléico, 8 a 26% são ácidos gordos saturados, como o ácido palmítico, os restantes 1-2% são referentes a outros componentes como hidrocarbonetos, esteróis, vitamina E, pigmentos e compostos voláteis, entre outros (Aparicio-Soto et al., 2016; Ray et al., 2018).

Os efeitos benéficos associados ao consumo de azeite são vários desde a redução dos níveis de colesterol e aterosclerose, que são fatores de risco em doenças cardiovasculares (DCVs), à sua

atividade antioxidante, que auxilia na prevenção de doenças hepáticas, neurodegenerativas como a esclerose múltipla, Alzheimer e ainda alguns tipos de cancro. Estas atividades estão associadas à percentagem de ácidos gordos monoinsaturados (MUFAs), particularmente ácido oleico, e ao conteúdo em polifenóis, particularmente hidroxitirosol (Aparicio-Soto et al., 2016; Rodríguez-López et al., 2020).

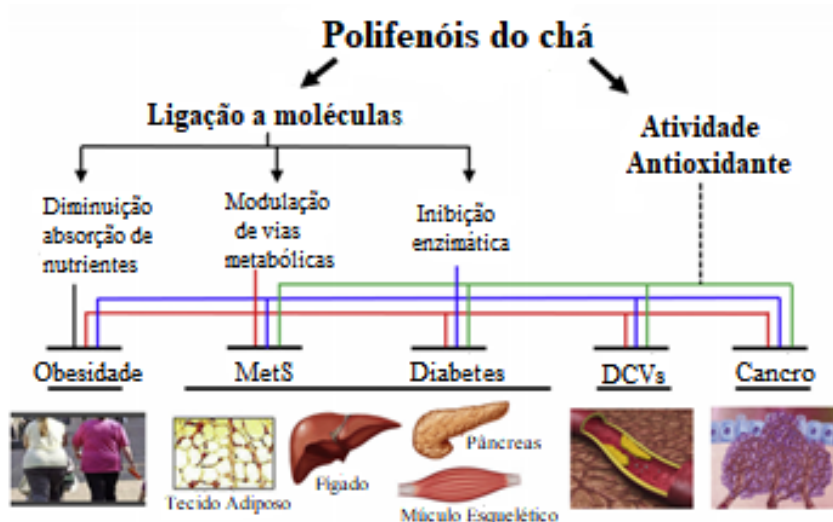
O azeite é um dos componentes estelares associados à dieta mediterrânea, que é um dos padrões alimentares mais saudáveis no mundo, associada a uma diminuição do risco de muitas doenças não transmissíveis (Ray et al., 2018).

## 2.2.4 Chá

O chá é a bebida mais popular e mais consumida no mundo depois da água, e é feito a partir da infusão das folhas de *Camellia sinensis*. A infusão de partes de outras espécies de plantas é chamada de infusão de ervas ou tisana (Poswal et al., 2019).

Uma grande atenção foi direcionada para os constituintes polifenólicos do chá, que têm demonstrado, em diversos estudos, poder contribuir para a redução do risco de doenças crónicas, devido às suas propriedades antioxidantes, antimicrobianas, anti-hipertensivas, anti-inflamatórias, antimutagénicas e anticancerígenas (Dey & Sireswar, 2019; Malongane et al., 2017). O consumo de chá está associado à redução do risco de doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, obesidade e diabetes tipo 2 e, possivelmente, também de diversos tipos de cancro (Figura 2.1) (Yang et al., 2018).

O chá tradicional feito a partir de *Camellia sinensis* pode dar origem a três tipos diferentes de chás, dependendo do grau de oxidação, são eles: verde (não oxidado), oolong (semi oxidado) e preto (oxidado). Assim sendo, o tipo e quantidade de polifenóis em cada um é bastante diferente. No geral, os polifenóis maioritários no chá são as catequinas, encontrando-se também polifenóis de outras classes como a quercetina, campferol e miricetina. O chá possuiu ainda alcalóides como cafeína e teobromina, que podem igualmente contribuir para alguns dos efeitos benéficos anteriormente mencionados (Gul et al., 2016; Malongane et al., 2017; Yang et al., 2018).



**Figura 2.1** – Mecanismos de redução de risco de doenças dos polifenóis presentes no chá. A ligação dos polifenóis a lípidos e proteínas no intestino reduz a absorção de nutrientes. A atividade antioxidante e a ligação a enzimas e a proteínas envolvidas em processos de regulação, pode ajudar a combater distúrbios metabólicos e doenças relacionadas incluindo possivelmente o cancro. MetS) Síndrome metabólica; DCVs) Doenças cardiovasculares [Adaptado de (Yang et al., 2018)]



A combinação de chá com diferentes variedades de ervas e de frutos demonstrou aumentar sinergicamente as propriedades antioxidantes, para além de ser uma ótima forma de inserir outras plantas/frutas na dieta humana (Malongane et al., 2017).

### 2.2.5 Vinho

A vinificação é uma das mais antigas técnicas conhecidas pela civilização e um dos processos biotecnológicos mais proeminentes envolvendo a fermentação alcoólica. As características organolépticas do vinho, como cor e adstringência, estão intimamente ligadas à variedade das uvas utilizadas na sua preparação. A composição dos vinhos não depende apenas da variedade da uva, mas também de outros fatores, como localização geográfica, solo, clima e condições de vinificação (Dey & Sireswar, 2019; Giovinazzo & Grieco, 2019).

O consumo moderado de vinho tinto está associado com a diminuição do risco de várias doenças, principalmente DCVs, mas também alguns tipos de cancro, nomeadamente cólon e próstata, e doenças degenerativas (Gul et al., 2016; Higgins & Llanos, 2015). As propriedades benéficas do vinho estão principalmente ligadas à sua capacidade antioxidante, responsável pela eliminação de radicais livres. Por sua vez, esta atividade antioxidante está relacionada com o seu conteúdo em compostos fenólicos, sendo que um dos mais estudados devido ao seu espectro de atividade biológica é o resveratrol (Dey & Sireswar, 2019). Na verdade, vários estudos relataram os efeitos benéficos do resveratrol na área neurológica e cardiovascular, e é provavelmente o polifenol com propriedades anticancerígenas mais eficaz presente no vinho tinto (Giovinazzo & Grieco, 2019; Higgins & Llanos, 2015).

As catequinas, taninos e antocianinas são outros exemplos de fenóis naturalmente presentes no vinho, bastante relevantes para a qualidade do vinho tinto, uma vez que são responsáveis pelas principais características desta bebida, ou seja, cor, amargura, adstringência e estabilidade em relação à oxidação (Giovinazzo & Grieco, 2015, 2019). O conteúdo fenólico do vinho tinto é 20-50 vezes maior do que no vinho branco, devido à incorporação da casca de uva (Gul et al., 2016).

## 2.3 Alimentos funcionais de origem animal

Embora um grande número de substâncias naturais que melhoram a saúde sejam de origem vegetal, há uma série de componentes fisiologicamente ativos em produtos de origem animal que também merecem atenção pelo seu potencial papel na promoção da saúde (Gul et al., 2016).

### 2.3.1 Peixe e Marisco

Devido à vasta biodiversidade, o mundo marinho é um rico recurso natural de muitos compostos biologicamente ativos, como ácidos gordos polinsaturados (PUFAs), esteróis, proteínas, polissacáridos, antioxidantes e pigmentos, que podem ser derivados de uma vasta gama de fontes, incluindo microrganismos, plantas e animais marinhos, cada exemplo contendo o seu conjunto único de biomoléculas. Desta forma, os nutrientes de origem marinha e outros componentes bioativos marinhos apresentam excelente potencial como ingredientes alimentares funcionais, pois apresentam efeitos fisiológicos vantajosos com características medicinais, como atividade anticancerígena ou anti-inflamatória (Fernandes et al., 2019; Shahidi & Ambigaipalan, 2015).

Os consumidores portugueses registam o maior consumo de peixe na União Europeia (UE), cerca de 56,8 kg/capita/ano, enquanto a média europeia é menos da metade (24,9 kg/capita/ano). Os mercados de peixe portugueses oferecem uma grande diversidade de espécies, o que permite uma boa diversificação dietética. Algumas espécies, no entanto, são sazonais e seu consumo é menos representativo. As principais espécies consumidas são o bacalhau, atum, pescada, salmão e dourada (Ribeiro et al., 2019).

Os componentes bioativos mais associados ao consumo do peixe são os ácidos gordos de cadeia longa da família ômega-3, ácido eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA), facilmente encontrados em óleos de peixe e peixes gordos como salmão, sardinha, atum, cavala e arenque (Aguilar et al., 2019). Estes ácidos gordos são responsáveis por reduzir o aparecimento de DCVs, cancro, diabetes entre outras propriedades, discutidas na Tabela 2.3.

**Tabela 2.3** – Exemplos de benefícios de alguns compostos bioativos presentes no peixe e marisco. [Adaptado de (Shahidi & Ambigaipalan, 2015)]

Alimento funcional	Componente Bioativo	Benefícios
Sardinha, anchova, cavala, gorduras de baleia e foca	Ácidos gordos $\omega$ -3 (EPA e DHA)	Prevenção contra o cancro, DCVs, neurodegenerativas, oculares e hipertensão, artrite e outras doenças
Algas	Polifenóis	Anticoagulante, antioxidante, antialérgico, anti-inflamatório. Prevenção contra o vírus HIV e DCVs
Salmão, red fish, camarão, lagosta e sapateira	Carotenóides ( $\alpha$ - e $\beta$ -caroteno, licopeno e xantofílas)	Anti-inflamatório, antioxidante, anticancerígeno. Prevenção de DCVs e neurodegenerativas

### 2.3.2 Produtos lácteos

O leite é um líquido esbranquiçado secretado pela glândula mamária das fêmeas de mamíferos. O leite mais consumido, o de vaca é composto por cerca de 87% de água, 3,5% de gordura, dos quais cerca de 60% do total são ácidos gordos saturados (ácidos palmítico, mirístico e esteárico) e 40% ácidos gordos insaturados (ácidos oleico, linoleico e linoléico conjugado), 3,5% de proteína, das quais 80% são caseínas e 20% proteínas do soro do leite, 5% carboidratos, que são quase exclusivamente lactose e 1% de minerais, como o cálcio (Fusco et al., 2020; Marangoni et al., 2018)

As proteínas do leite são de alto valor biológico, tanto porque contêm todos os aminoácidos essenciais (Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Thr, Try, Val) exigidos pelo corpo humano, como pela sua alta digestibilidade e biodisponibilidade. O leite contém minerais como o cálcio, fósforo, magnésio, zinco, iodo, e vitaminas B2, B12, D e A, que são indispensáveis na saúde humana. (Marangoni et al., 2018; Scholz-Ahrens et al., 2020)

Os derivados do leite incluem produtos produzidos a partir do mesmo como iogurte, manteiga e queijo. O iogurte é uma forma fermentada de leite apresentado numa forma líquida espessa ou semi-sólida, conhecido pela presença de probióticos que atuam como imuno-moduladores e reguladores da flora intestinal. A manteiga é uma substância amarela pálida, com textura sólida, com um maior teor de gorduras. O queijo é produzido através da coagulação do leite, apresentando uma consistência variante entre semi-sólida e sólida. Dos produtos lácteos, este último, é o que apresenta maior durabilidade/tempo de validade (Scholz-Ahrens et al., 2020).

Existem várias evidências que o consumo de leite e produtos lácteos está associado a menores riscos de uma série de doenças crónicas como distúrbios ósseos, obesidade, diabetes tipo 2, DCVs, cancro no colón, bexiga, mama e gástrico (Fusco et al., 2020; Tripathi et al., 2018).

**Tabela 2.4** - Benefícios de alguns exemplos de compostos bioativos presentes nos produtos lácteos. [Adaptado de (Tripathi et al., 2018)]

Alimento funcional	Componente Bioativo	Benefícios
Produtos lácteos	Cálcio	Reduz o risco de osteoporose
	Vitamina B12	Regula o metabolismo
Iogurte	Probióticos	Aumento da imunidade e regulação do microbioma gastrointestinal.

### 2.3.3 Mel

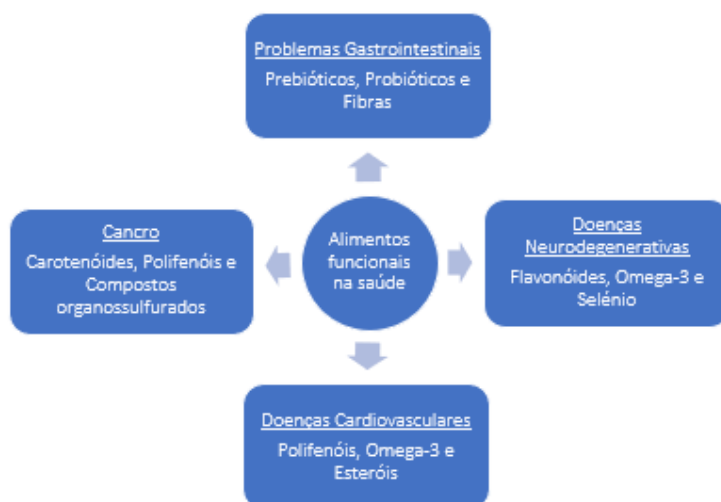
O mel é um superalimento cuja produção não foi significativamente alterada desde a sua descoberta há milhares de anos. O mel é composto principalmente por carboidratos de glicose e frutose (~ 95% do peso seco) e sacarose, maltose e rafinose. Também contém aminoácidos, proteínas, ácidos orgânicos, enzimas, minerais, vitaminas, matéria insolúvel como fragmentos de favos de mel e pólen (Cianciosi et al., 2018).

O mel é considerado um alimento funcional devido a várias atividades que promovem a saúde, como antibacteriana e fúngica, anti-diabética, graças ao índice glicêmico baixo (55, comparativamente com 100-glicose e 65-sacarose) e antioxidante, em grande parte devido aos efeitos sinérgicos de compostos fenólicos (ácidos hidroxibenzoicos e hidroxicinâmicos e flavonóides), compostos não fenólicos (ácido ascórbico e aminoácidos) e a ação de enzimas (catalase e glicose oxidase) (Scepankova et al., 2017; Sousa et al., 2016). Vários estudos em animais e ensaios clínicos examinaram o uso tópico de mel em feridas na pele, incluindo queimaduras, e demonstraram que diminui o tempo de cicatrização, reduz a inflamação e dor e mantém a ferida limpa (antibacteriano e antifúngico), observável na sequência de imagens da Figura 2.2. O mel também pode estimular a produção de citocinas, iniciando assim a reparação do tecido (Kateel et al., 2016; Sousa et al., 2016)

**Figura 2.2** – Aplicação tópica de mel numa úlcera neuropática diabética durante 3 semanas (a-e) e observação da sua atividade cicatrizante. [Adaptado de (Sousa et al., 2016)]

## 2.4 Compostos bioativos

Durante as últimas décadas tem havido esforços substanciais para identificar compostos bioativos em alimentos que podem estar associados a determinadas atividades biológicas benéficas. A maioria dos medicamentos usados no tratamento de doenças é derivada ou contém compostos naturais, extraídos de produtos alimentares (Martín-Hernández et al., 2018). Um composto bioativo é qualquer composto presente em alimentos, animais ou plantas, que tem um efeito no organismo que o consome. Nesse sentido, os ingredientes bioativos são aqueles que, quando ingeridos nos alimentos, proporcionam algum efeito de melhoria para a saúde, alguns exemplos mostrados na Figura 2.3 (Fernandes et al., 2019).

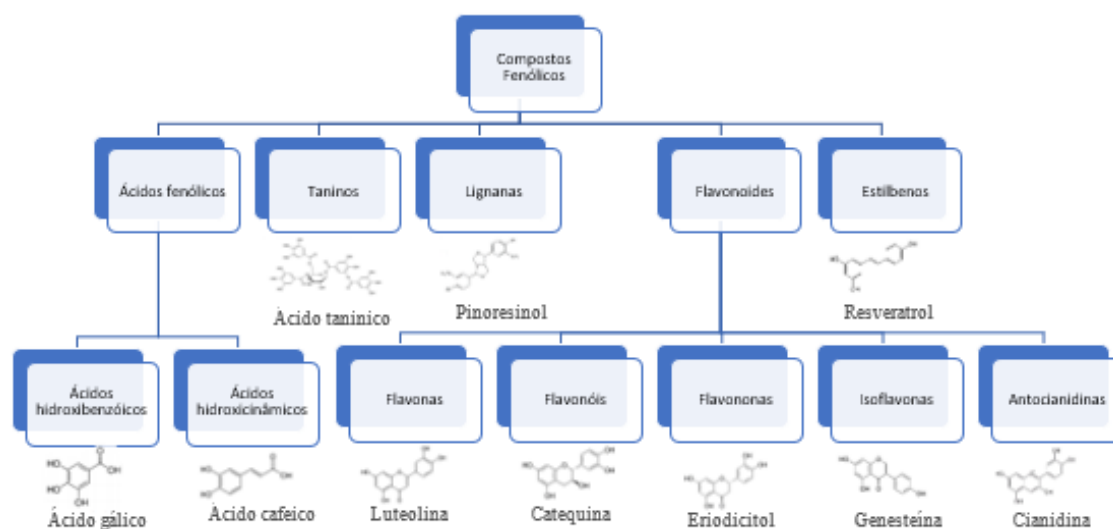


**Figura 2.3** – Diferentes tipos de compostos e quais as doenças que a sua bioatividade previne/trata. [Adaptado de (Aguiar et al., 2019)]

Os principais ingredientes bioativos incluem polifenóis, prebióticos, probióticos, ácidos gordos, minerais, vitaminas, fibras, compostos organossulfurados e carotenóides, os quais podem ser obtidos de várias fontes. Esses compostos provaram ter um efeito positivo sobre saúde humana e serão discutidos ao longo deste capítulo (Kulczynski & Gramza-Michałowska, 2019).

#### 2.4.1 Polifenóis

Os polifenóis têm na sua estrutura mais do que uma unidade fenólica, daí o seu nome. Estas moléculas são metabolitos secundários naturais das plantas, onde atuam como antioxidantes, anti-inflamatórios e antimicrobianos (sistema de defesa), o que significa que a principal forma dos incluir na dieta humana é através da ingestão de produtos de origem vegetal, como o vinho (Giovino & Grieco, 2015), chá (Yang et al., 2018) e frutas e vegetais (Alissa & Ferns, 2017). Os polifenóis são classificados, principalmente em grupos e subgrupos com base no número de anéis fenólicos e elementos estruturais anexados aos anéis. As principais classes são ácidos fenólicos, flavonóides, estilbenos e lignanas e taninos (Figura 2.4) (Aghajani et al., 2017; Massaro et al., 2019).



**Figura 2.4** – Classificação dos polifenóis e estruturas químicas de alguns exemplos. [Adaptado de (Massaro et al., 2019)]

Os ácidos fenólicos são o grupo mais simples de polifenóis. São subclassificados em ácidos hidroxibenzóicos, quando derivam do ácido benzóico, como o ácido gálico, ou em ácido hidroxicinâmico, quando derivam do ácido cinâmico, como os ácidos ferúlico, cumárico e cafeico. Estas substâncias são facilmente encontradas em cereais e frutos secos (Călinoiu & Vodnar, 2018; Papuc et al., 2017).

Os taninos são moléculas com alto peso molecular e podem derivar de flavonóides ou ser formados por uma porção de carboidrato, geralmente glicose, parcialmente ou totalmente esterificado com resíduos fenólicos, como ácido gálico no caso dos galotaninos ou ácido hexahidroxidifênico (precursor do ácido elágico após hidrólise) para os elagitaninos. (González-Sarrias et al., 2020) Esta classe de biomoléculas está altamente associada com a característica de adstringência no vinho e alguns chás, ou seja, ligam-se e precipitam proteínas e vários outros compostos orgânicos, incluindo aminoácidos e alcalóides, dando a sensação da boca aveludada (Giovinazzo & Grieco, 2019).

Os estilbenos são estruturalmente caracterizados pela presença de dois anéis fenólicos ligados por uma ligação dupla (C6-C2-C6) e podem ter estruturas mono-, di-, oligo- ou poliméricas. Existem mais de 400 estilbenos naturais, mas o mais representativo é o resveratrol. O resveratrol é um antioxidante potente e importante no fortalecimento das células musculares, usados no tratamento de inflamação, regulação do metabolismo corporal, e o tratamento de doenças neurodegenerativas, diabetes, DCVs e cancro. O resveratrol atraiu a atenção de muitos investigadores devido às suas propriedades e pode ser encontrado em várias plantas (uvas, frutas vermelhas, amendoim, cacau), bem como no vinho tinto (Giovinazzo & Grieco, 2019; González-Sarrias et al., 2020; Papuc et al., 2017).

As lignanas estão normalmente associadas à formação das paredes celulares, principalmente na madeira e na casca, pois conferem rigidez. Quando incorporados na dieta humana são metabolizados pela microbiota gastrointestinal, sendo equiparadas à fibra (González-Sarrias et al., 2020).

A subclasse dos flavonóides é o maior grupo de compostos fenólicos, apresentando mais de 5000 compostos e inclui as subclasses: antocianidinas, flavonóides, flavanonas, flavonas, flavonóis e isoflavonas. Quimicamente, os flavonóides têm a estrutura geral de um esqueleto de 15 carbonos, que consiste em dois anéis fenólicos e um anel heterocíclico oxigenado (C6-C3-C6). Os exemplos mais conhecidos de flavonóides são as antocianinas, catequinas, caempferol e quercetina (González-Sarrias et al., 2020; Papuc et al., 2017).

O principal benefício dos flavonóides na saúde é a sua grande capacidade antioxidante, responsável na prevenção de muitas doenças, como as cardiovasculares, neurodegenerativas e cancro (Massaro et al., 2019). Os mecanismos da ação antioxidante dos polifenóis podem incluir eliminação direta de radicais livres reativos (incluindo radicais hidroxilo, anião superóxido, singletos de oxigênio e espécies de azoto), quelação de íons de metais envolvidos na formação de radicais livres, inibição de enzimas envolvidas na produção de radicais livres e regeneração de antioxidantes ligados à membrana, como  $\alpha$ -tocoferol (Belščak-Cvitanović et al., 2018; Phan et al., 2014). Os mecanismos envolvidos na atividade anticancerígena também passam pela inibição de proteínas-quinases e de topoisomerases, pela interferência no mecanismo da apoptose e alteração da expressão genética, nomeadamente na indução de enzimas, como quinona redutases e glutathione S-transferases, o que leva ao aumento na proteção celular contra intermediários carcinogênicos exógenos e/ou endógenos (Raffa et al., 2017).

Os polifenóis possuem propriedades antimicrobianas e ao passarem no trato gastrointestinal podem modificar os microrganismos existentes e influenciar a sua atividade biológica. Alguns compostos fenólicos, como os ácidos quínico, cafeico, gálico e clorogénico foram comprovados como potentes compostos antimicrobianos contra estirpes microbianas típicas da infecção do sistema respiratório e urinário, incluindo espécies de *Cândida* (Raffa et al., 2017).

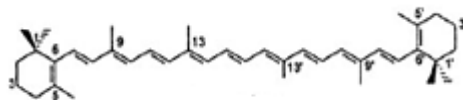
### 2.4.2 Carotenóides

Carotenóides são um grupo de pigmentos lipossolúveis naturalmente produzidos por organismos fotossintéticos como plantas, fungos, algas e bactérias. Os humanos não sintetizam carotenóides, portanto, devem ser incluídos na dieta. Apenas 30-40 carotenóides foram encontrados em amostras de sangue humano, como o licopeno, a luteína, a zeaxantina e o  $\beta$ -caroteno (Eggersdorfer & Wyss, 2018). Os carotenóides são especialmente conhecidos pela sua capacidade antioxidante, a presença de ligações duplas conjugadas permite que estes compostos possam aceitar eletrões de espécies radiculares neutralizando-as (Milani et al., 2017).

Quimicamente, os carotenóides são hidrocarbonetos polinsaturados que podem ser classificados com base nos seus grupos funcionais da seguinte forma: (a) carotenos (por exemplo  $\alpha$ -caroteno,  $\beta$ -caroteno e licopeno) que apenas apresentam uma cadeia de hidrocarboneto sem qualquer grupo funcional e (b) xantofilas (por exemplo, luteína, astaxantina) que apresentam oxigénio como grupo funcional (Amengual, 2019; Milani et al., 2017).

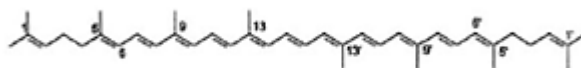
Os carotenos são um dos primeiros intermediários na síntese de carotenóides. No grupo dos carotenos os exemplos mais comuns e mais estudados são o  $\beta$ -caroteno e licopeno (Amengual, 2019).

O  $\beta$ -caroteno, exemplificado na Figura 2.5, é um pigmento vermelho-laranja facilmente encontrado em vegetais de folhas verdes, como espinafres e couves, e em vegetais e frutas laranja e amarelos, como cenoura, batatadoce, gac (fruta vietnamita), papaia, manga e abóbora (Aghajpour et al., 2017; Eggersdorfer & Wyss, 2018). Este caroteno é principalmente conhecido por ser um precursor da vitamina A. Estudos sobre o seu potencial anticancerígeno demonstraram que o  $\beta$ -caroteno, que tem efeitos de sinergia com outros antioxidantes lipofílicos (Milani et al., 2017), e em conjunto com vitamina E e selénio reduz 13% do risco de cancro, no entanto, quando administrado a indivíduos fumadores aumenta significativamente o risco de cancro nos pulmões (Aghajpour et al., 2017).



**Figura 2.5** – Estrutura química do  $\beta$ -caroteno.

O licopeno é um caroteno com pigmentação vermelha, com a estrutura química apresentada na Figura 2.6, é encontrado principalmente no tomate, mas também na melancia, cenoura, toranja e cereja, entre outros. O licopeno é principalmente associado às suas excelentes capacidades antioxidantes, especialmente a sua propriedade de extinção de oxigénio singlete e de capturar radicais peróxido, mas também tem propriedades anti-inflamatórias, anticancerígenas, especialmente na prevenção e tratamento do cancro da próstata (efeito inibitório no androgénio), e de redução do colesterol, prevenindo contra DCVs (Aghajpour et al., 2017; Amengual, 2019; Zare et al., 2020).

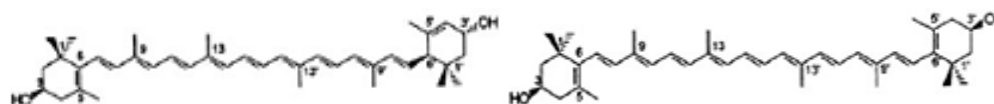


**Figura 2.6** – Estrutura química do licopeno.

As xantofilas são o grupo mais diverso e menos estudado das duas grandes subfamílias de carotenóides. Dependendo do número e tipo de grupos de oxigénio, as xantofilas podem apresentar

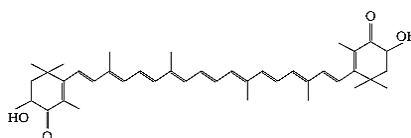
diferentes propriedades químicas, mas no geral este grupo é mais polar do que os seus precursores de caroteno, propriedade que facilita a sua absorção intestinal (Amengual, 2019).

A luteína e a zeaxantina, representadas na Figura 2.7, são dois pigmentos pertencentes ao grupo das xantofilas, que normalmente se encontram associados. Estes carotenóides estão associados especialmente a vegetais de folhas verdes como couve, espinafres, mostarda e feijão verde (Abuajah et al., 2015), dado que são constituintes fundamentais dos cloroplastos, capturando a energia solar durante o processo de fotossíntese e protegendo durante excesso de luz (Zare et al., 2020). Estas xantinas desempenham uma função semelhante na mácula (ponto no centro da retina no olho), onde absorvem a luz azul (alta energia, curto comprimento de onda de luz) e protegem a retina de lesões fotoquímicas. A luteína e a zeaxantina têm propriedades antioxidantes, com a capacidade de neutralizar oxigénio singleto e outras espécies reativas de oxigénio e protegem contra indução de peroxidação pelos raios UV (Eggersdorfer & Wyss, 2018). Resumindo, o consumo de luteína e zeaxantina previne o aparecimento e desenvolvimento de doenças nos olhos, como cataratas e glaucoma, mas também já foram associadas à proteção da pele contra edemas e hiperplasia causada pela exposição a radiação UV e até mesmo cancro da pele (Aghajanzpour et al., 2017; Milani et al., 2017).



**Figura 2.7** – Estrutura química da luteína (esquerda) e da zeaxantina (direita).

A astaxantina, mostrada na Figura 2.8, é um carotenóide vermelho presente em algas, salmão, truta, lagostim e camarão. A astaxantina tem mais grupos hidroxilo do que as outras xantofilas, daí que a principal função deste seja antioxidante, tanto isoladamente como sinergeticamente com outros antioxidantes como as vitaminas C e E. A astaxantina tem capacidade de cruzar a barreira hematoencefálica e eliminar os radicais livres no cérebro, fornecendo assim, neuroproteção. Outra atividade desta xantofila é a prevenção de úlceras na pele devido à proteção contra os efeitos da luz UV e de melhoria do sistema imunológico (Aghajanzpour et al., 2017; Amengual, 2019; Zare et al., 2020).



**Figura 2.8** – Estrutura química da astaxantina.

#### 2.4.3 Compostos orgânicos de Enxofre

Os compostos orgânicos de enxofre (OSCs) ou organossulfurados são moléculas que contêm átomos de enxofre na sua constituição, tanto numa configuração cíclica, como numa não cíclica. Alguns exemplos de OSCs são alicina, ajoene, metionina, cisteína, penicilina, sulfanilamida, ácido lipóico, dissulfeto de difenil, entre outros (Abuajah et al., 2015). Os alimentos mais associados a OSCs são os vegetais allium, como o alho, a cebola e o alho-francês e os vegetais crucíferos, como a couve, brócolos e o repolho (Poojary et al., 2017; Ramirez et al., 2017).

A alicina é o tiossulfonato mais conhecido e um dos principais componentes bioativos organossulfurados encontrados nos vegetais allium, sendo um dos responsáveis pelo sabor pungente e o cheiro desagradável no alho e cebola quando as mesmas são cortadas/maceradas. Existem evidências de que a alicina possui uma ampla gama de atividades biológicas, como antibacteriana, antidiabética, anticancerígena, antiangiogénese e efeitos anti-hiperlipidémicos (Ramirez et al.,



2017). Também foi associada a uma grande capacidade de prevenção de crescimento de organismos como bactérias, fungos, parasitas, principalmente nemátodos e protozoários, e vírus, nomeadamente herpes e influenza (Carvalho et al., 2020).

A metionina é um aminoácido essencial com um grupo funcional de enxofre encontrado na carne e cereais, quando ingerida atua como um precursor para a produção de glutatona que impede a lesão oxidativa das células e desempenha um papel essencial no sistema antioxidante do corpo. Recentemente, foi demonstrado que este aminoácido tem um efeito anti-diabético (Ruhee et al., 2020).

O fucoidano é um polissacarídeo sulfatado, principalmente de monómeros de fucose, produzido por algas marinhas. O polissacarídeo dá ao sistema imunológico um grande impulso ao aumentar a fagocitose e o número de glóbulos brancos que estão em circulação no corpo, reforçando assim a primeira linha de defesa contra infecções e doenças. As suas propriedades anticancerígenas são realizadas através de mecanismos como inibição da propagação de células neoplásicas, evitar a adesão de células tumorais à matriz extracelular e a induzir a apoptose, ao inativar o fator de transcrição nuclear  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) (Abuajah et al., 2015).

O sulfurofano é um dos compostos bioativos mais estudados devido à miríade de benefícios contra variadas condições crônicas e mesmo infecciosas (por exemplo, *Helicobacter pylori*). Este composto induz a ação de enzimas citoprotetoras (fase 2), protege contra eritema cutâneo causado pela exposição à radiação ultravioleta, reduz o colesterol- LDL, diminui os níveis de glicose no sangue em jejum em pacientes obesos com diabetes e melhora na interação, comportamento e comunicação em homens jovens com autismo. Para além destas ações o sulfurofano registou propriedades anticonvulsiantes, antibióticas, anti-inflamatórias e especialmente anticancerígenas e anti-tumorais. É um excelente agente quimiopreventivo e atua contra muitos tipos de cancro, como no cólio do útero, mama, bexiga, carcinoma de células renais, cancro de pulmão, cólon, próstata e muitos outros. (Yagishita et al., 2019))

O consumo de OSCs foi considerado benéfico para doenças cardíacas, tumores (como esofágico, gástrico, colorretal, mama, pulmão, pele e próstata), processos imunológicos, entre outros. Os mecanismos anticancerígenos dos OSCs funcionam através da indução de enzimas de detoxicação da fase II, da participação na eliminação de radicais livres, da modulação de enzimas responsáveis pela reparação do DNA, da promoção da apoptose e do bloqueio do metabolismo de hidrocarbonetos e nitrosaminas (agentes cancerígenos) (Gottlieb et al., 2020; Miekus et al., 2020).

#### 2.4.4 Ácidos gordos

Os lípidos são um grupo diversificado de compostos, podendo ser classificados com base na presença de grupos funcionais, alguns exemplos são os ácidos gordos, glicolípidos, fosfolípidos e esfingolípidos. As propriedades dos vários lípidos e suas funções biológicas mudam dependendo do grupo principal. Os ácidos gordos podem ser classificados em três grupos: ácidos gordos saturados, ácidos gordos monoinsaturados (MUFAs), que têm apenas uma ligação dupla, e PUFA, com mais de uma ligação dupla na cadeia. O grau de insaturação determina a suscetibilidade dos ácidos gordos à oxidação, os PUFA são os mais propensos à oxidação devido à presença de múltiplas ligações duplas. A posição da ligação dupla também é importante do ponto de vista funcional, uma vez que os metabolitos dos PUFA  $\omega$ -6 são geralmente pró-inflamatórios, enquanto os PUFA  $\omega$ -3 agem como compostos anti-inflamatórios. Portanto, o papel de lípidos em várias condições patológicas deve ser analisado não apenas a nível de grupo, mas também individualmente (Pakiet et al., 2019; Zhang et al., 2019).

A importância dos ácidos gordos pode ser compreendida pela quantidade de trabalhos de pesquisa publicados e pelos dados disponíveis sobre os mesmos na comunidade científica, tendo vindo a ser usados em formulações para resolver uma variedade de problemas relacionados com o corpo humano, alguns exemplos descritos na Tabela 2.5. Além disso, os ácidos gordos são usados



como antioxidantes, anticonvulsivantes e agentes anticancerígenos, bem como no tratamento de outras doenças. Existem imensas pesquisas sobre os efeitos benéficos dos ácidos gordos, especialmente do  $\omega$ -3 e a sua ação protetora em DCVs e neurodegenerativas, diabetes, cancro e declínio funcional relacionado com a idade. As gorduras dietéticas fornecem o meio para a absorção de vitaminas lipossolúveis, contribuem para a textura dos alimentos e são cruciais no desenvolvimento desde as primeiras fases embrionárias até à infância (Katdare et al., 2019).

**Tabela 2.5** – Exemplos de benefícios, estrutura e fonte alimentar de alguns ácidos gordos [Adaptado de (Katdare et al., 2019)]

Nome	Estrutura	Fonte alimentar	Benefícios
<b>Saturados</b>			
Ácido Palmítico	16:0	Carne e ovos	Aumenta o efeito da terapia antiviral e antipsicótica.
Ácido Butírico	4:0	Manteigas	Regulador do crescimento da microbiota intestinal, da apoptose e da sinalização hormonal. Tem atividade anti-inflamatória, é facilmente absorvido e fornece uma grande fonte de energia para o corpo humano.
<b>Monoinsaturados</b>			
Ácido Oleico	18:1 $\omega$ -9	Óleo de nozes e azeite	Agente tumoricida altamente seletivo. Protege as células cerebrais ao abrir os canais de $K^+$ .
Ácido Lauroleico	12:1 $\omega$ -3	Produtos lácteos	Incomum na natureza, ocorre apenas em pequenas quantidades, mas sendo um $\omega$ -3 é hipotetizado que seja anti-inflamatório e possa ser usado na prevenção do cancro e DCVs
<b>Polinsaturados</b>			
EPA	20:5 $\omega$ -3	Óleos de peixes	Ação anti-inflamatória, usado no tratamento de DCVs e neuronais.
DHA	22:6 $\omega$ -3	Óleos de peixes (fígado de bacalhau)	Aumenta e melhora a memória e capacidades cognitivas.

Os ácidos gordos saturados, principalmente com a cadeia curta para além de poderem ser ingeridos na dieta também são produzidos como resultado da fermentação pela microbiota gastrointestinal. Estes, especialmente o butirato, agem como substrato energético primário, têm propriedades anti-inflamatórias e desencadeiam respostas imunitárias no trato intestinal que protege contra substâncias nocivas (Sivaprakasam et al., 2016).

Existem várias evidências que suportam os efeitos benéficos dos  $\omega$ -3 na saúde humana, estes PUFA's afetam o perfil lipídico, a composição da membrana lipídica, a biossíntese de vários nutrientes, as cascatas de sinalização celular e a expressão genética. Uma elevada razão  $\omega$ -6/  $\omega$ -3, como acontece nas dietas ocidentais, incentiva o desenvolvimento de diversas doenças, enquanto que níveis mais elevados de  $\omega$ -3 (menor razão  $\omega$ -6/ $\omega$ -3), exerce efeitos inibitórios na progressão de várias doenças, incluindo DCVs, doenças gastrointestinais, autoimunes, neurodegenerativas e outros problemas mentais como a depressão e em alguns tipos de cancro (Aghajanzpour et al., 2017); Shahidi & Ambigaipalan, 2015) A ingestão insuficiente de PUFA's  $\omega$ -3 durante a gravidez e lactação afeta o processo de desenvolvimento neuronal, como densidade da coluna dendrítica, plasticidade sináptica e mielinização dos neurónios, e aumenta o risco de doenças neurológicas como ansiedade, depressão e esquizofrenia na idade adulta. Portanto, é vital garantir a adição adequada de  $\omega$ -3 PUFA's, particularmente de DHA, na gravidez e no início da vida (Zhang et al., 2019).

Os principais ácidos gordos  $\omega$ -3 são o EPA e o DHA. O EPA ajuda nas DCVs devido à sua ação antiarrítmica e à proteção contra a formação de placas de aterosclerose. Grande parte do EPA pode ser metabolizada até DHA no organismo. O DHA é responsável por 10-15% dos ácidos gordos no córtex cerebral e participa numa variedade de processos fisiológicos, incluindo na construção da bicamada lipídica, transdução de sinal, transmissão de neurotransmissores, formação de sinapses e a proliferação e diferenciação de neurónios. A suplementação adequada em DHA pode melhorar as funções neuronais e sensoriais, que contribuem para a capacidade de aprendizagem e memória (Zhang et al., 2019).

Os PUFA  $\omega$ -3, existem predominante em algas, peixes e mamíferos marinhos, como a cavala, atum, bacalhau, focas e baleias. As algas geralmente contêm um PUFA específico em vez de uma mistura de vários PUFA, como acontece nos animais marinhos (Shahidi & Ambigaipalan, 2015).

#### 2.4.5 Fibras

As fibras são polímeros de carboidratos com pelo menos 3 unidades monoméricas e que podem ser classificadas em solúveis ou insolúveis (em água). As fibras têm a particularidade de serem resistentes às enzimas endógenas do sistema digestivo humano, no entanto os microrganismos do trato gastrointestinal podem fermentar algumas. A fibra não é um nutriente, no entanto pode ser considerada um componente bioativo de um alimento funcional uma vez que tem propriedades que conferem benefícios à saúde (Abuajah et al., 2015; Dahl & Stewart, 2015). As suas atividades englobam a capacidade de troca catiónica, propriedade de hidratação (retenção de água e capacidade de dilatação), viscosidade e propriedades de absorção de compostos orgânicos (Requena et al., 2016).

As fibras solúveis como  $\beta$ -glucanos, inulina, pectina e mucilagem, podem reduzir as concentrações de colesterol ao promoverem o esvaziamento da bília e pela fermentação bacteriana de fibra no sistema gastrointestinal, que resulta na produção de ácidos gordos de cadeia curta, que inibem a síntese de colesterol (Dahl & Stewart, 2015; Makki et al., 2018). Além disso, também têm boas capacidades de retenção de água, gelificação, sendo usadas na obtenção de texturas semi-sólidas, e tendo propriedades de formação de hidrocolóides podendo ser aplicadas como substituintes de gordura (Requena et al., 2016). As fibras solúveis aumentam o volume do conteúdo gástrico e retardam o seu esvaziamento, adiando a sensação da fome, também aumentam o tempo de trânsito intestinal, permitindo a melhor absorção de nutrientes. Alguns exemplos de alimentos ricos em fibra dietética solúvel incluem frutas como a maçã, amora, manga, laranja e vegetais como espargos, brócolos e cenoura (Aune et al., 2016; Sivaprakasam et al., 2016).

Por sua vez, as fibras insolúveis são compostos de lignina, celulose e hemicelulose. Uma vez que estas fibras não se dissolvem em água e quase ou nada são fermentadas pelos microrganismos do trato gastrointestinal são eficazes na adição de volume fecal e na diminuição o tempo de trânsito intestinal (Makki et al., 2018; Requena et al., 2016). O facto de diminuírem o tempo de trânsito faz com que exista uma diminuição no contato de toxinas e carcinogénicos com o trato intestinal, reduzindo o risco de doenças intestinais. Os principais alimentos com fibras insolúveis são cereais, leguminosas e hortaliças (Aune et al., 2016; Makki et al., 2018; Sivaprakasam et al., 2016).

Algumas fibras, como a inulina, têm uma ação prebiótica uma vez que são usadas seletivamente pelo microbioma, promovendo o aparecimento de uma população microbiana mais benéfica. Para além da melhoria da saúde gastrointestinal, existem evidências epidemiológicas consideráveis que a maior ingestão de fibra dietética reduz o risco de DCVs, diabetes tipo 2, obesidade e cancro como o do cólon e da mama (Dahl & Stewart, 2015). O mecanismo de regulação do microbioma intestinal e os seus efeitos benéficos noutras doenças é melhor explicado no capítulo seguinte sobre os prebióticos.

#### 2.4.6 Prebióticos e Probióticos

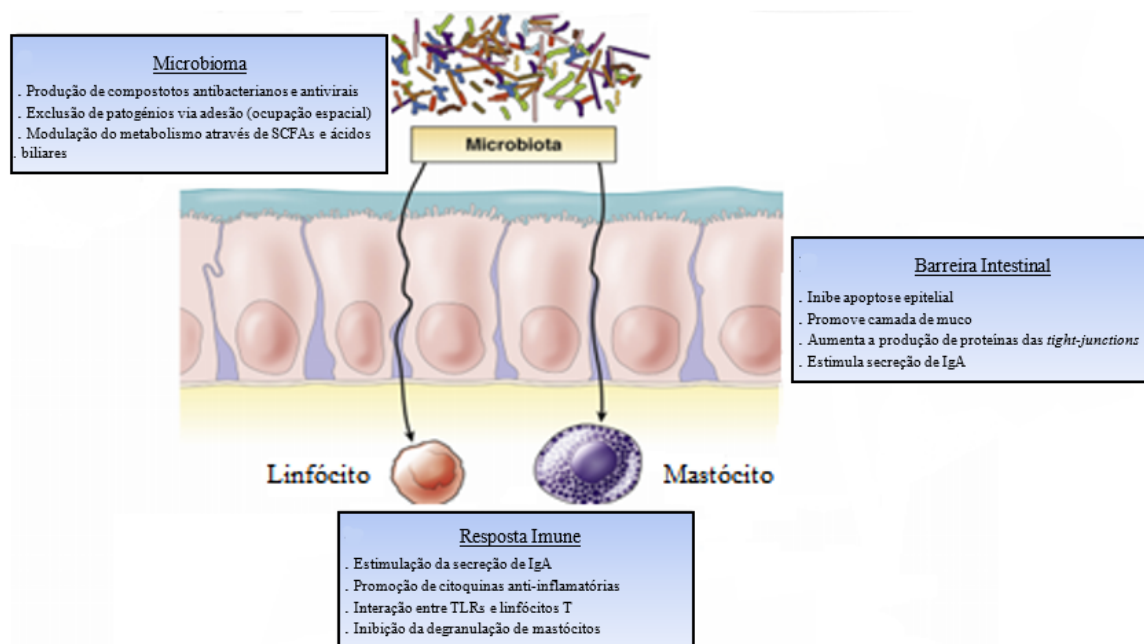
Probióticos e prebióticos compartilham papéis únicos na nutrição humana, em grande parte centrada na manipulação da população microbiana do trato gastrointestinal humano. O consumo regular de probióticos ou prebióticos tem implicações para a saúde que incluem o aumento das funções imunitárias e intestinais, incluindo tempo de digestão e integridade da microflora intestinal (Aguiar et al., 2019).

Um prebiótico é um substrato utilizado seletivamente por microrganismos de um hospedeiro, conferindo benefícios para a saúde do mesmo. A seletividade dos prebióticos permite o

desenvolvimento de bactérias benéficas à flora microbiana e de microrganismos comensais, aumentando a diversidade do microbioma, e a mitigação da propagação de potenciais patogênicos, promovendo assim a saúde (Newman & Arshad, 2020). Os tipos mais comuns de prebióticos são fibras solúveis, como a inulina (Abuajah et al., 2015; Quigley, 2019). As fontes alimentares mais comuns de prebióticos são alho-francês, cebola, soja, aveia, trigo e cevada. Alguns dos oligossacarídeos que naturalmente ocorrem no leite materno desempenham um papel importante no desenvolvimento de um sistema imunológico saudável em bebês por meio da relação prebiótico-probiótico (Abuajah et al., 2015).

Por sua vez os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro (Aguiar et al., 2019). Enquanto alguns estudos reconhecem, em modelos animais, a eficácia de bactérias mortas, ou de metabolitos ou componentes bacterianos na produção de efeitos anti-inflamatórios e anti-infecciosos, esta estratégia ainda não foi explorada ou validada em humanos. No entanto, parece improvável que o efeito de probióticos em humanos esteja reservado a organismos vivos, assim sendo, este ponto da definição deve ser reformulado. O termo farmabiótico foi proposto para abranger todas as frações ativas biológicas derivadas do microbioma (Quigley, 2019). Os microrganismos mais usados com probióticos são *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *Saccharomyces cerevisiae* e *S. boulardii*, podem ser ingeridos em produtos lácteos como iogurtes e queijo ou produtos fermentados como pickles, kefir, kimchi e chucrute (Abuajah et al., 2015; Aguiar et al., 2019; Newman & Arshad, 2020).

Os probióticos têm duas funções essenciais no organismo humano, garantir o equilíbrio da microflora do trato digestivo e mediar o sistema imunológico. Os probióticos e outros microrganismos benéficos eliminam microrganismos nocivos diretamente através da produção de compostos antivirais e bacterianos, do bloqueio físico de locais de adesão e competição para nutrientes, também o fazem indiretamente uma vez que produzem subprodutos metabólicos, como ácidos gordos de cadeia curta (SCFAs) (ex.: butirato, propionato e acetato), que melhoraram a função de barreira do intestino por meio de vários mecanismos, incluindo o fornecimento de energia para enterócitos, a regulação de *tight junctions* entre as células do camada epitelial, a estimulação da produção de muco e a regulação da função de linfócitos para diminuir a inflamação (Aguiar et al., 2019; Newman & Arshad, 2020; Sivaprakasam et al., 2016). Estes mecanismos, descritos na Figura 2.9, inibem o desenvolvimento de microrganismo nocivos no trato gastrointestinal, como por exemplo *Helicobacter pylori* responsável por provocar gastrites, úlceras e certos tipos de cancro (Aghajani et al., 2017), ou *Clostridioides difficile* que provoca sintomas como diarreia, desidratação, dor abdominal intensa, perda de apetite e náuseas (Newman & Arshad, 2020).



**Figura 2.9-** Mecanismos de ação contra doenças instigados por pré- e probióticos. SCFAs – Ácidos gordos de cadeia curta; IgA – Imunoglobina A; TLRs – Receptores tipo Toll. [Adaptado de (Quigley, 2019)]

No entanto, é importante ter em conta que sendo os probióticos a inoculação direta de organismos vivos num hospedeiro, há a possibilidade que essas colónias deixem de ser benéficas e passem a nocivas. Existem relatos de casos de bacteremia por *Lactobacillus* spp. particularmente em pacientes com doença inflamatória intestinal, colites e com lesões na barreira mucosa entérica, particularmente aqueles imunocomprometidos (Newman & Arshad, 2020).

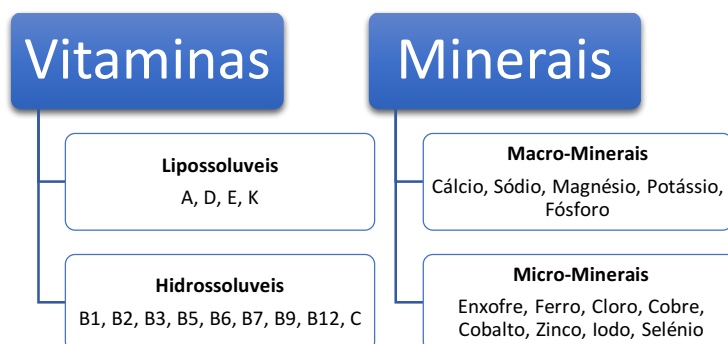
É possível combinar um prebiótico e um probiótico num único elemento, um simbiótico, sendo a intenção amplificar os benefícios do probiótico, bem como estimular o crescimento de microrganismos benéficos endógenos ao trato gastrointestinal (Abuajah et al., 2015; Quigley, 2019).

## 2.4.7 Vitaminas e Minerais

Os micronutrientes minerais e vitaminas, são essenciais à sobrevivência humana, uma vez que as atividades metabólicas dependem dos mesmos. As vitaminas são um grupo de compostos orgânicos importante no desenvolvimento fisiológico normal, mas que não são sintetizados endogenamente pelo corpo e, portanto, têm que ser adquiridas na dieta. No total, os humanos requerem 13 vitaminas: quatro vitaminas solúveis em gordura (A, D, E, K) e nove vitaminas solúveis em água, a vitamina C e as oito vitaminas B: tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina (B3), ácido pantoténico (B5), piridoxina (B6), biotina (B7), folato (B9) e cobalamina (B12) (Kennedy, 2016).

Os minerais são elementos inorgânicos que, tal como as vitaminas, não podem ser sintetizados no corpo e têm, portanto, de ser obtidos através da dieta. São necessários na construção e função de biomoléculas importantes no corpo humano e na manutenção dos processos bioquímicos normais (Kloubert & Rink, 2015). Com base nas necessidades diárias, os minerais podem ser classificados como macro ou micro minerais. Os macrominerais são minerais nutricionalmente importantes, como sódio, cálcio, fósforo, magnésio e potássio e devem ser consumidos numa média diária superior a 100 mg/dia. Pelo contrário os micronutrientes são necessários, mas em menores quantidades (< 100 mg/dia), valor acima do qual podem ser tóxicos para a saúde. No entanto, a deficiência de qualquer um desses microminerais podem levar a sérios

problemas de saúde. Os minerais residuais incluem ferro, cobre, zinco, iodo, manganês, entre outros (Beckett et al., 2014). A classificação dos micronutrientes encontra-se resumida na Figura 2.10.



**Figura 2.10** – Classificação dos micronutrientes.

Muitos minerais e vitaminas, como as vitaminas E, B3 e B9 e os minerais cálcio, magnésio e potássio agem como substratos e/ou cofatores na manutenção e regulação do DNA, sendo então, necessário os níveis adequados de concentração na célula. Níveis mais baixos de micronutrientes irá diminuir a estabilidade genômica, promovendo distúrbios na expressão genética que irão levar à manifestação de doenças no organismo (Beckett et al., 2014; Gottlieb et al., 2020).

As vitaminas D e B, são importantes na estabilidade genômica (Gottlieb et al., 2020). A vitamina D é uma vitamina esteróide solúvel que pode ser consumida na dieta como colecalciferol (vitamina D3) ou ergocalciferol (vitamina D2), ou sintetizado pela pele em resposta à luz solar. A vitamina D regula diretamente a transcrição de genes, atuando como um fator de transcrição no recetor de vitamina D (VDR). A proliferação anormal é uma característica do cancro, a vitamina D demonstrou suprimir a proliferação em várias linhas de células malignas. As vitaminas B atuam como coenzimas numa porção substancial dos processos enzimáticos que sustentam todos os aspetos do funcionamento fisiológico celular. Isoladamente ou em conjunto, as vitaminas B, estão envolvidas em todos os aspetos do processo catabólico, absolutamente essencial na produção energia nas células. As vitaminas B1, B2, B3 e B5, são particularmente importantes nesses processos, servindo como coenzimas essenciais na mitocôndria, na realização da respiração aeróbia, produção de energia celular e biossíntese de vários compostos chave, incluindo aminoácidos, ácidos e pirimidinas (Kennedy, 2016).

Algumas vitaminas antioxidantes, como A, E e C, apresentam efeitos protetores contra diabetes, hipertensão, inflamação, cancro, distúrbios cardiovasculares e doenças degenerativas neurológicas (Gottlieb et al., 2020). O ácido retinóico, um metabólito da vitamina A (retinol), é importante no crescimento e desenvolvimento. Tal como a vitamina D, a maioria das suas funções conhecidas são mediadas por meio de ligação a recetores e subsequente modificação da expressão de genes. O ácido retinóico atua ligando-se ao recetor de ácido retinóico (RAR), que forma um heterodímero com o receptor X retinóico (RXR) e se liga ao DNA e afeta a ligação de outras proteínas que induzem ou reprimem a transcrição de genes próximos. O ácido retinóico é conhecido por modular a diferenciação neural e é usado em terapias de neuroblastoma (Polidori & Schulz, 2014).

A vitamina C (ácido ascórbico) é um cofator em vários processos biológicos, incluindo a síntese de colagénio, síntese de neurotransmissores e ativação hormonal. A principal doença relacionada com a deficiência de vitamina C é o escorbuto. A vitamina E (tocoferóis) tem múltiplas funções biológicas, mas o seu papel mais relevante é a sua ação antioxidantes, sendo atualmente usada no tratamento de problemas neurológicos como défice de atenção e Alzheimer, nesta última doença tem uma ação benéfica significativa quando acoplada a selénio (Polidori & Schulz, 2014).

Os minerais são importantes cofatores de processos metabólicos. O cálcio é o elemento mais abundante no corpo sendo responsável pela formação e desenvolvimento dos ossos e dentes. Membranas celulares, impulsos nervosos, regulação do pH, movimentos musculares e libertação de hormonas também dependem dos níveis adequados de cálcio. A concentração de cálcio nas células é estritamente regulada em indivíduos saudáveis, e os níveis excedentários no plasma sanguíneo levam à excreção do mesmo através dos rins (pode causar pedras nos rins) ou ligação às proteínas. O magnésio atua como cofator para enzimas importantes na produção e armazenamento de energia, no metabolismo de hidratos de carbono e nos impulsos nervosos. Um nível adequado de magnésio no músculo cardíaco é, particularmente, crucial para a manutenção de um ritmo normal do batimento cardíaco (Rosborg & Kozisek, 2019).

Nos microminerais, o zinco é essencial para a função de mais de 300 enzimas e indispensável para várias funções celulares básicas como a síntese de DNA e RNA, proliferação celular e apoptose. Além disso, o zinco parece ser um cofator essencial para a função de cerca de 10% das proteínas codificadas pelo genoma humano, incluindo proteínas de ligação ao DNA. A deficiência deste mineral tem sido associada a um crescimento retardado, dermatite, alteração do paladar, anormalidades hematológicas e disfunção imunológica (Kloubert & Rink, 2015).

## 2.5 Consumo alimentos funcionais

A consciencialização da conexão entre nutrição e saúde, o aumento das doenças crónicas e o envelhecimento da população, têm contribuído para a crescente procura por alimentos funcionais (Tripathi et al., 2018; Vorage et al., 2020). Globalmente, o mercado de alimentos funcionais representou 129 bilhões \$ US em 2015 (Karelakis et al., 2020) e em 2017 foi avaliado em 247 bilhões \$ US (Vorage et al., 2020) e a expectativa é que o mercado continuará a crescer, estimando-se que no fim de 2020 ultrapasse os 305 bilhões \$ US (Bogue et al., 2016) e em 2022 os 442 bilhões \$ US. (Tripathi et al., 2018)

Os principais mercados de alimentos funcionais em todo o mundo são o Japão (38,4%), os Estados Unidos (31,1%) e a Europa (28,9%) (Karelakis et al., 2020). O mercado europeu pode ser considerado um mercado heterogéneo, uma vez que existem diferenças significativas no consumo e aceitação de alimentos funcionais entre países, com os países da Europa Central e do Norte a consumir mais em comparação com os países mediterrâneos, que é o caso de Portugal (Bogue et al., 2016; Karelakis et al., 2020).

A maioria dos consumidores europeus acredita em nutrição positiva, com 56% consumindo alimentos e bebidas para melhorar a saúde. Cerca de 19% dos consumidores europeus consomem alimentos funcionais, pelo menos algumas vezes por semana, enquanto 16% consomem bebidas funcionais várias vezes durante a semana. Os produtos mais consumidos são iogurtes para a saúde digestiva, cereais para a saúde do cardiovascular, margarina e manteigas para baixar o colesterol, bebidas e barritas para reduzir a fome e/ou aumentar os níveis de energia (Bogue et al., 2016; Tripathi et al., 2018).

Ao seleccionar produtos alimentícios, as pessoas levam em consideração certas características, discriminadas na Figura 2.11, que influenciam a sua decisão na aquisição do produto ou não. No caso de alimentos funcionais há uma maior ênfase nos requisitos nutricionais para a saúde, especialmente referentes ao bem-estar geral, controle de peso, saúde digestiva e aumento de energia e resistência. Atualmente, os requisitos éticos e de contexto de produção são bastante mais valorizados, sendo importante para o consumidor atributos como “fresco”, “real” e até mesmo “práticas éticas” (Bogue et al., 2016). A conveniência tem uma correlação positiva com a aquisição de produtos funcionais, sendo que quanto maior a conveniência do produto maior o mercado de compra. Contrariamente, a familiaridade demonstra uma correlação negativa com o consumo de alimentos funcionais, a maioria dos consumidores parecem ser motivados a experimentar produtos novos no mercado (Vorage et al., 2020).



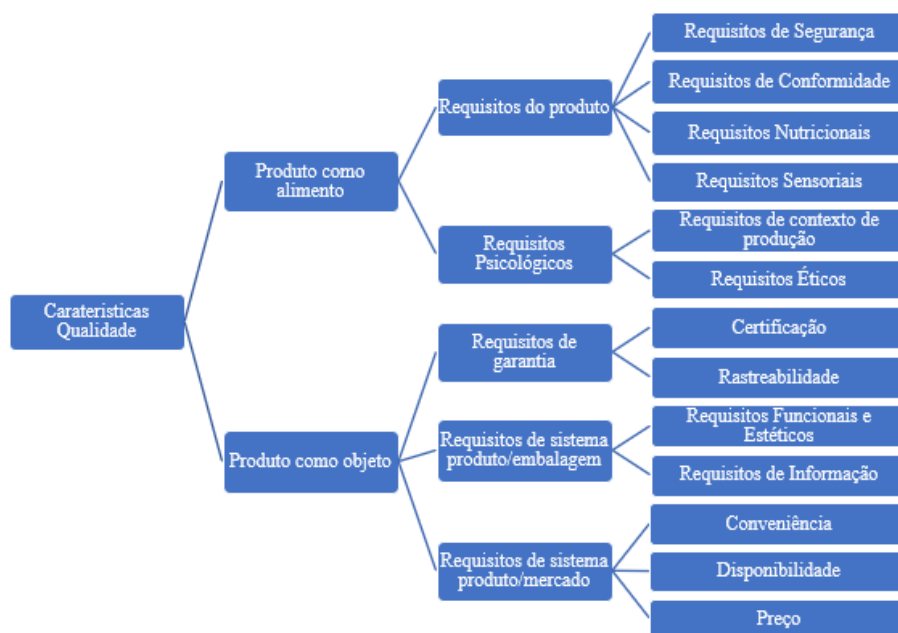


Figura 2.11 – Caraterísticas de qualidade de um produto.

Os fatores como a idade, género e educação influenciam quais os requisitos mais valorizados e que tipo de produto irá ser adquirido. Para os jovens, a conveniência e o preço são fundamentais no processo de compra, enquanto para os consumidores de meia-idade a origem das matérias-primas e os benefícios de saúde são fatores relativamente mais importantes (Kraus et al., 2017).

Adultos emergentes, entre os 18 anos a aproximadamente 29 anos, foram identificados na literatura como um grupo-alvo interessante para alimentos funcionais devido à sua vontade de aceitar novos produtos, à atitude positiva em relação à inovação e tecnologias e devido ao facto de ser nestas idades que os indivíduos estabelecem hábitos de consumo, incluindo dietéticos. (Kraus et al., 2017; Vorage et al., 2020) Além disso, a pesquisa mostrou que os adultos emergentes são mais conscientes da saúde do que as gerações anteriores e mais dispostos a pagar um preço premium por alimentos funcionais que reduzem o risco de doenças e promovem uma boa saúde. (Karelakis et al., 2020; Vorage et al., 2020).

As mulheres para além de terem maior probabilidade de consumir alimentos funcionais em comparação com os homens, parecem mais preocupadas com questões alimentares e de saúde, exibindo mais curiosidade sobre requisitos éticos e ecológicos sobre certos alimentos do que os homens, que demonstram mais confiança e uma visão tradicional e pouco crítica do consumo. O nível de educação também é um fator a ter em conta, uma vez que indivíduos com uma educação universitária são mais propensos a consumir alimentos funcionais, do que aqueles com uma educação secundária, e consideram importante a segurança e são o grupo mais provável a ler e considerar a informação do rótulo (Kraus et al., 2017). Outra característica importante de referir é a presença de crianças na casa, consumidores com crianças estão mais dispostos a comprar alimentos funcionais, uma vez que desejam inserir alimentos saudáveis na dieta das crianças, criando uma base sólida para a saúde dos seus filhos (Annunziata et al., 2016).

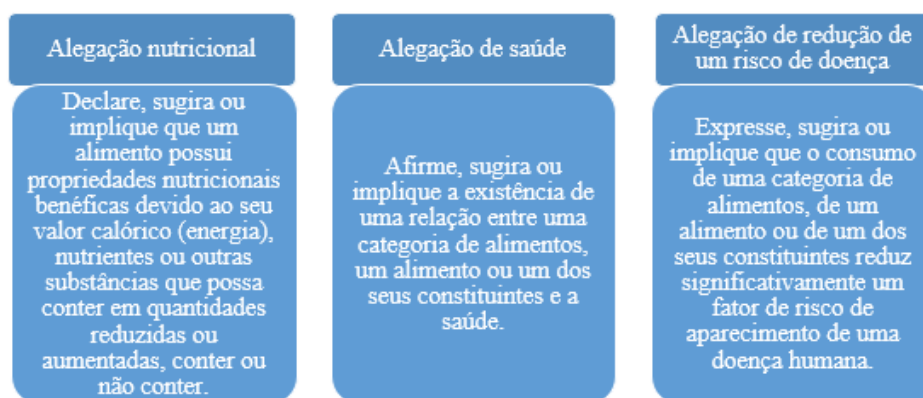
## 2.6 Legislação Europeia

Os alimentos funcionais não possuem uma estrutura regulatória específica, nem uma definição legal na Europa. No entanto, os requisitos legais aplicados a produtos funcionais dependem da natureza de cada produto pois podem conter nutrientes, compostos bioativos ou outras substâncias claramente regulamentadas no mercado europeu. Portanto, alimentos funcionais com qualquer alegação nutricional e de saúde relacionados a vitaminas, minerais e/ou outras substâncias

na sua rotulagem, apresentação e/ou publicidade, devem estar de acordo com os requisitos específicos estabelecido no Regulamento (CE) 1924/2006 (Díaz et al., 2020).

O Regulamento (CE) 1924/2006 define a alegação como "qualquer mensagem ou representação, não obrigatória nos termos da legislação comunitária ou nacional, incluindo qualquer representação pictórica, gráfica ou simbólica, seja qual for a forma que assuma, que declare, sugira ou implique que um alimento possui características particulares". As alegações devem estar de acordo com uma boa dieta alimentar, práticas e princípios de nutrição e saúde aceites e não encorajar qualquer consumo excessivo do produto em questão (Comissão Europeia, 2006).

O artigo 2.2 do Regulamento (CE) 1924/2006 estabelece três categorias de alegações: "alegações nutricionais", "alegações de saúde" e "alegações de redução de risco de doença". Todas as reivindicações referem-se ao produto como um alimento e sugerem ou implicam que o produto em questão tem propriedades benéficas ou preventivas/terapêuticas. A definição de cada alegação, de acordo com a legislação em vigor e previamente mencionada, encontra-se descrita na Figura 2.12. (Comissão Europeia, 2006)



**Figura 2.12** – Definição dos diferentes tipos de alegações alimentares de acordo com o artigo 2.2 do Regulamento (CE) 1924/2006. [Adaptado de (Díaz et al., 2020)]

A Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) considera três critérios de raciocínio científico para uma alegação relacionada com a saúde:

- 1) Definição e caracterização do alimento ou ingrediente funcional, e que este se encontre ausente ou presente na quantidade devidamente necessária para produzir o efeito alegado;
- 2) Definição do efeito alegado (benefício fisiológico), sendo esta definição facilmente compreendida pelo consumidor médio;
- 3) Estabelecimento de uma relação causa/efeito entre o consumo de alimentos ou o ingrediente funcional e o efeito alegado.

O processo de aprovação de novas alegações é complexo, pois estas alegações devem ser baseadas em fortes evidências científicas, o que implica uma avaliação harmonizada pela EFSA antes da sua autorização. A parte mais contabilizada nas evidências científica analisadas para a comprovação de uma alegação de saúde são os estudos humanos que abordam e confirmam a relação entre o alimento ou composto (a que se refere a reivindicação) e o efeito na saúde. Assim, uma revisão abrangente sobre os estudos humanos é indispensável e deve ser totalmente transparente bem como refletir todas as evidências científicas atualmente disponíveis. Dados de estudos com animais não são suficientes para fundamentar uma afirmação por si só, mas podem ser úteis como "Evidências de apoio", provando a plausibilidade biológica da alegação ou para esclarecimento do(s) mecanismo(s) potencial(is) pelos quais o alimento ou composto pode possuir o efeito reivindicado. Em qualquer caso, todos os estudos selecionados para fundamentar uma



alegação de saúde específica devem ser de alta qualidade no que diz respeito à metodologia e relatórios (Díaz et al., 2020).

O artigo 12 do Regulamento (CE) 1924/2006, que estabelece as restrições no uso de alegações de saúde, afirma que aquelas referentes a recomendações de médicos individuais ou associações e/ou a taxa ou quantidade de perda de peso não será autorizada, bem como aqueles que sugerem que a saúde pode ser afetada se o produto em questão não for consumido.

O Banco de Dados Europeu de registo das alegações nutricionais e de saúde em relação a alimentos inclui a lista de alegações relacionados à saúde permitidas. Até a presente data, um total de 239 alegações relacionadas com a saúde foram aprovadas: 3 para proteínas, 5 para carboidratos, 10 para gorduras, 14 para fibras, 68 para vitaminas, 98 para minerais, 24 para outras substâncias, 12 para alimentos e finalmente 5 relacionadas com categorias de alimentos. Alguns exemplos são: “O selênio contribui na proteção das células do stress oxidativo” ou “O ácido docosahexaenóico (DHA) durante o período gestacional contribui para o desenvolvimento normal do cérebro do feto e de bebés amamentados”. Atualmente, 13 reivindicações de redução de risco de doença estão autorizadas, desde que os produtos alimentícios respeitem as condições de uso como a quantidade diária necessária de ingestão do nutriente/substância/alimento/categoria de alimento ou a quantidade em que esse nutriente/substância/alimento/categoria de alimento tem de estar por porção quantificada, esta lista pode ser observada na Tabela 2.6 (Comissão Europeia, 2019).

A rotulagem de produtos alimentícios funcionais pode exibir alegações relacionadas com a saúde, sendo um importante meio de informação sobre a relação dieta-saúde. Como essas alegações parecem influenciar os alimentos escolhidos pelos consumidores, deve existir uma regulamentação específica, que contemple esta categoria de produtos alimentares.

Tabela 2.6 – Reivindicações de redução de risco de uma doença autorizadas pela Comissão Europeia.  
[Adaptado de (Comissão Europeia, 2019)]

Nutriente, substância, alimento ou categoria de alimento	Alegação
<b>Lípidos</b>	
Ácidos gordos monoinsaturados e / ou poliinsaturados	"Foi demonstrado que as substituições de gorduras saturadas por gorduras insaturadas na dieta reduzem o colesterol no sangue. O colesterol alto é um fator de risco no desenvolvimento de doenças coronárias".
<b>Esteres/Esteróis</b>	
Esteres de estanol vegetal	"Foi demonstrado que os ésteres de estanol vegetal reduzem o colesterol no sangue. O colesterol alto é um fator de risco no desenvolvimento de doenças coronárias".
Esteróis vegetais / Esteres de estanol vegetal	"Foi demonstrado que os esteróis vegetais e os ésteres de estanol vegetal reduzem o colesterol no sangue. O colesterol alto é um fator de risco para o desenvolvimento de doenças coronárias".
Esteróis extraídos de plantas, gratuitamente ou esterificado com gordura de qualidade alimentar	"Foi demonstrado que os esteróis vegetais reduzem o colesterol no sangue. O colesterol alto é um risco fator no desenvolvimento de doenças coronárias".
<b>Açúcares</b>	
Beta-glucano da cevada	"Demonstrou-se que o beta-glucano da cevada reduz o colesterol no sangue. O colesterol alto é um fator de risco no desenvolvimento de doenças coronárias".
Beta-glucano de aveia	"O beta-glucano de aveia demonstrou reduzir o colesterol no sangue. O colesterol alto é um risco fator no desenvolvimento de doenças coronárias".
<b>Minerais e/ou Vitaminas</b>	
Cálcio	"O cálcio ajuda a reduzir a perda mineral óssea em mulheres na pós-menopausa. A baixa densidade mineral óssea é um fator de risco para fraturas ósseas osteoporóticas".
Cálcio e vitamina D	"O cálcio e a vitamina D ajudam a reduzir a perda mineral óssea em mulheres na pós-menopausa. A baixa densidade mineral óssea é um fator de risco para fraturas ósseas osteoporóticas."
Ácido fólico	"A suplementação de ácido fólico aumenta o nível de folato materno. O baixo nível de folato nas mães é um fator de risco no desenvolvimento de defeitos no tubo neural do feto em crescimento".
Vitamina D	"A vitamina D ajuda a reduzir o risco de queda associado à instabilidade postural e fraqueza muscular. A queda é um fator de risco para fraturas ósseas entre homens e mulheres com 60 ou mais anos de idade".
<b>Outras substâncias</b>	
Pastilha elástica adoçada com 100% xilitol	"A pastilha elástica adoçada com 100% xilitol demonstrou reduzir a placa dentária. O alto o conteúdo/nível da placa dentária é um fator de risco para o desenvolvimento de cáries em crianças".
Pastilha elástica sem açúcar	<p>"A pastilha elástica sem açúcar ajuda a neutralizar os ácidos da placa. Os ácidos da placa são um fator de risco no desenvolvimento de cáries dentárias".</p> <p>"A pastilha elástica sem açúcar ajuda a reduzir a desmineralização dos dentes. A desmineralização do dente é um risco fator no desenvolvimento de cáries dentárias".</p>

## Capítulo 3 – Nutrigenômica

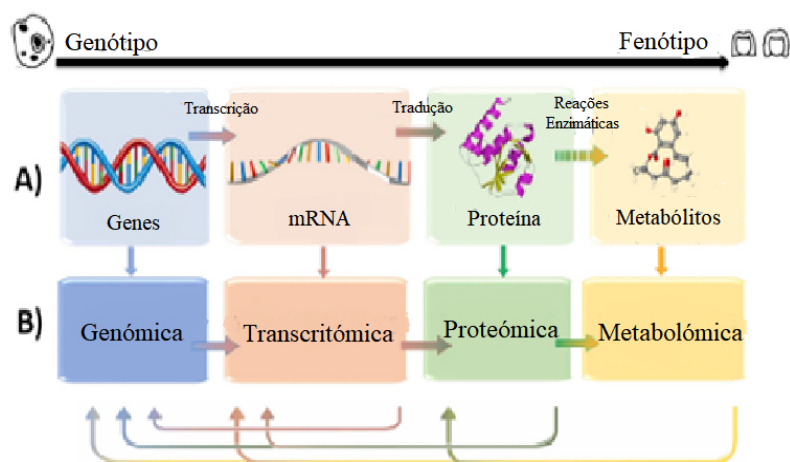
*“It's far more important to know what person the disease has than what disease the person has”- Hippocrates*

### 3.1 Mundo das OMICs

A tecnologia é um campo que está em constante e rápido desenvolvimento e a ciência, sendo um dos campos que beneficia deste desenvolvimento, progride simultaneamente. O fim do século XX é conhecido pelas tecnologias que reinventaram a ciência, nomeadamente no campo das ciências da vida, onde emergiram novas áreas de estudo e se expandiu a terminologia OMICs, que é usada como sufixo na formação de substantivos e que significa "um estudo da totalidade de algo".

No estudo das OMICs são analisados quatro parâmetros: genes, RNA, proteínas e metabolitos, que se traduzem nas áreas primárias das OMICs de genômica, transcritômica, proteômica e metabolômica, respetivamente (Bayes-Genis et al., 2020). A abrangência de cada um destes termos originou a criação de OMICs secundários mais específicos, como a nutrigenômica dentro do campo da genômica, ou a lipidiômica no campo da metabolômica (Bayes-Genis et al., 2020; Castro & Quiles-Zafra, 2020). As OMICs são usadas na análise da estrutura, função e interações intermoleculares de um conjunto global de produtos, sendo que os resultados dessas análises são afetados por estímulos como fatores ambientais, composição genética do indivíduo, estado nutricional, etc. Esta é uma área utilizada na saúde, como diagnóstico de várias doenças, na segurança e na qualidade dos alimentos, farmacêutica, entre outras (Chaudhary et al., 2021).

O sistema das OMICs acompanha o dogma central da biologia que considera o fluxo unidirecional de informação biológica, começando no DNA, passando para RNA, proteínas e terminando nos metabolitos, como mostra a Figura 3.1A. No caso da biologia de sistemas, o fluxo mantém a mesma ordem (DNA» RNA» Proteína» Metabolito) mas não é unidirecional, neste caso os parâmetros influenciam os restantes a montante, como se pode observar na Figura 3.1B, de forma que os níveis inferiores fornecem informações aos níveis superiores e explicam o fenótipo de um indivíduo como resultado do seu metabolismo (Castro & Quiles-Zafra, 2020). As OMICs podem responder à questão de como os nutrientes modulam a expressão genética, a síntese de proteínas e o metabolismo (Emon, 2020). Por exemplo no caso dos lípidos (metabolômica) que podem atuar como moduladores de enzimas (proteômica) ou como efetores da regulação da expressão genética (genômica) (Castro & Quiles-Zafra, 2020).

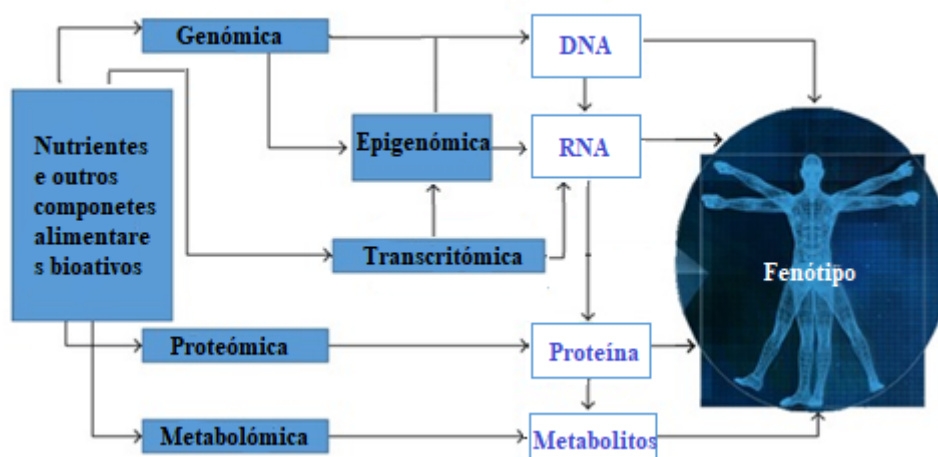


**Figura 3.1** – Representação e comparação do dogma central da biologia (A) e da biologia de sistemas- OMICs (B). [Adaptado de (Castro & Quiles-Zafra, 2020)]

As OMICs num ponto de vista nutricional, permitem compreender o efeito da dieta a um nível molecular, uma vez que são analisados os mecanismos bioquímicos e vias biológicas

fundamentais para a sobrevivência do ser humano. A pesquisa em nutrição baseada nas OMICs ajuda a compreender a relação entre dieta e doença e permite a criação de uma nutrição personalizada que ajuda na prevenção e tratamento de doenças com base no genoma de uma pessoa. A nutrição personalizada também pode desempenhar um papel fundamental na personalização das necessidades nutricionais dos indivíduos, sendo possível determinar quais os nutrientes recomendados para um indivíduo ou, alternativamente, quais os a ser evitados. Eventualmente, pode ser possível controlar a ingestão alimentar de forma que os genes responsáveis por um determinado distúrbio não sejam expressos (Emon, 2020; Sales et al., 2014).

Portanto, o desenvolvimento das OMICs fornece inúmeras oportunidades para compreender o efeito da dieta a nível molecular e grande variabilidade nas respostas (Figura 3.2). Uma breve descrição destas ferramentas é discutida nas seções seguintes.



**Figura 3.2** -Diagrama com as áreas das OMICs afetadas pela alimentação e as respectivas áreas de estudo. [Adaptado de (Sales et al., 2014)]

### 3.1.1 Genômica

A genômica é uma área recente no campo da biologia, especialmente quando comparada com a genética. Apesar de os termos genômica e genética serem usados muitas vezes como vocábulos intercambiáveis, não são sinônimos.

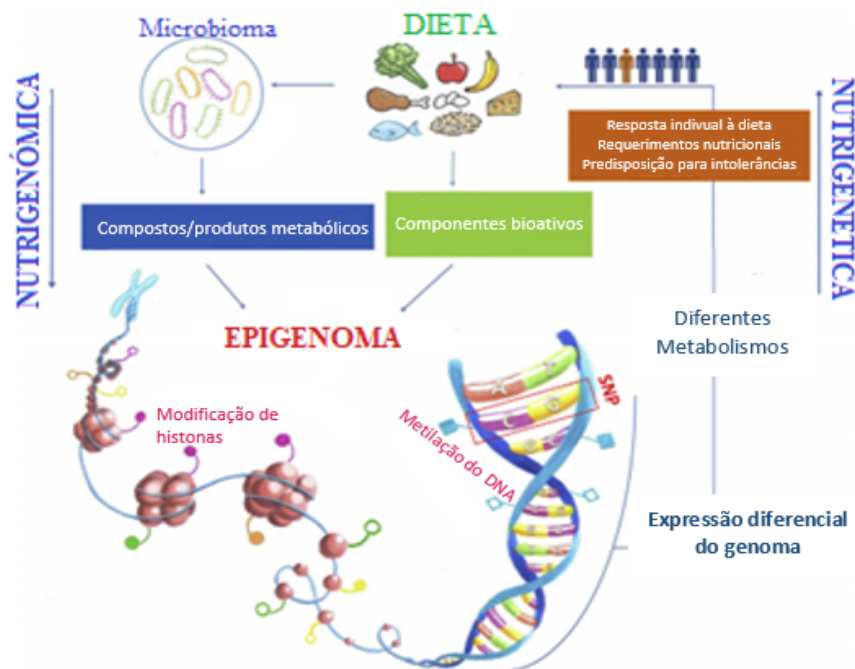
A genética está relacionada com o estudo do funcionamento e composição de um número limitado e específico de genes, ou partes de genes, e a sua função na hereditariedade, ou seja, como certas características de um organismo são transmitidas de uma geração para a seguinte através do DNA, unidade que constitui o gene. Enquanto que a genômica é a área que estuda a estrutura, função, evolução, mapeamento e edição do genoma (perfil completo de DNA de um organismo, e inclui tanto as zonas codificantes, genes que dão origem a proteína, como as não codificantes), as inter-relações no genoma e o impacto do ambiente no mesmo, a fim de identificar a sua influência no crescimento e desenvolvimento de um organismo (Tyers & Mann, 2003).

Um dos maiores marcos da genômica foi o Projeto Genoma Humano, iniciado em 1990 e concluído em 2003, por uma equipa de investigadores internacionais, e que permitiu a publicação de informações detalhadas sobre a estrutura, organização e função do conjunto completo de genes humanos. Primeiramente, o genoma foi sequenciado, ou seja, determinaram a ordem de todas as bases do DNA, e de seguida mapeado, de forma a mostrar a localização dos genes nas principais seções dos cromossomas, foram também criados mapas de ligação, onde características hereditárias (ex: doenças genéticas) podem ser rastreadas ao longo de gerações. Atualmente existem genomas de variados organismos sequenciados e mapeados (Rogers & Zhang, 2016).

A análise de genomas é realizada através da sequenciação de DNA e bioinformática a fim de montar e analisar a função e a estrutura de genomas inteiros. Os avanços na genômica desencadearam uma revolução na pesquisa baseada na biologia de sistemas para facilitar a compreensão dos sistemas biológicos mais complexos (Zhang et al., 2019). As aplicações da genômica incluem encontrar associações entre genótipo e fenótipo, descobrir biomarcadores genéticos, prever a função dos genes e mapeamento bioquimicamente ativo de regiões genômicas, como domínios de replicação, locais de ligação de fatores de transcrição, pontos de iniciação da transcrição e intensificadores de transcrição (Eraslan et al., 2019; Zhang et al., 2019).

É importante diferenciar alguns termos englobados pela genômica nutricional tais como nutrigenômica, nutrigenética e epigenômica. Os campos da nutrigenômica e nutrigenética são bastante semelhantes pois ambos estudam as interações entre componentes alimentares e o genoma humano, mas em sentidos diferentes. A nutrigenômica, que será melhor explorado no subcapítulo 3.2, investiga os efeitos dos alimentos ingeridos no padrão de expressão genética, contrariamente a nutrigenética analisa como variações genéticas podem interferir na interação entre dieta alimentar e desenvolvimento de doenças. As principais variações estudadas pela nutrigenética são os polimorfismos, variações que existem em menos de 1% da população, sendo que destes os mais comuns são os polimorfismos de nucleótido único, caracterizados por diferenças numa única base de DNA. Essas variações genéticas podem ser silenciosas e não alterar a expressão do gene ou modificar a expressão de genes que por sua vez podem influenciar vários processos metabólicos (Figura 3.3) (Franco et al., 2016; Kwon & Choi, 2020).

Por sua vez a epigenética é definida pelas mudanças no genoma, que não envolvem alterações na sequência de DNA, mas que podem resultar em diferenças na expressão genética. Ao contrário das variações genéticas, que são fixas, as modificações epigenéticas são temporárias, podendo variar dentro de uma geração como resposta imediata ao ambiente ou metabolismo. O mecanismo de ação da epigenética é melhor explicado na secção 3.2.1. (Pico et al., 2019; Rahman et al., 2020).



**Figura 3.3** – Representação da interação entre nutrientes e o genoma, com a devida diferenciação dos termos respeitantes à genômica nutricional. SNP – Polimorfismo de nucleótido único. [Adaptado de (Laura, B. & Rosita, G.)]

### 3.1.2 Transcritômica

A área de estudo da transcritômica engloba todas as formas de transcrições de RNA (transcritoma), mas uma vez que o RNA mensageiro (mRNA) é o codificador de proteínas, este é o parâmetro principal do transcritoma a ser analisado. No entanto, recentemente, os micro RNAs (miRNAs), um exemplo de RNAs não codificantes, foram incluídos nos parâmetros a estudar pois são importantes no silenciamento de genes e consequentemente da expressão genética ao nível pós-transcricional (Epigenética) (Lucini et al., 2020).

Ao contrário do genoma, que é idêntico num organismo (excluindo mutações), o transcritoma pode variar dependendo do tecido, estado fisiológico e estímulos físicos, químicos ou biológicos (Picó, et al., 2019). Por incluir todos os transcritos de mRNA na célula, o transcritoma reflete os genes que estão a ser ativamente expressos num determinado momento, podendo ser estudado individualmente para um gene específico de interesse, para a análise de vários genes ou para o conjunto completo de genes expressos simultaneamente num tecido (Chaudhary et al., 2021; Picó et al., 2019).

As técnicas da transcritômica atualmente usadas são: microarrays, que quantificam um conjunto de sequências predeterminadas, e RNA-Seq, que usa sequenciamento de alto rendimento para registar todas as transcrições. As vantagens do RNA-Seq sobre microarrays são o menor custo associado e a maior cobertura de um espectro de RNAs (Picó et al., 2019). Com estas técnicas associadas a bases informáticas, podemos classificar RNAs, analisar a estrutura de sequências de RNA, incluindo previsão de sítios de ligação de ribossomas, locais alternativos de *splicing*, estudar a associação entre RNA, doenças e design de fármacos (Zhang et al., 2019).

Na pesquisa nutricional, a transcritômica pode auxiliar na identificação e caracterização das vias reguladas por nutrientes ou compostos bioativos em alimentos. A transcritômica tem sido usada em estudos de intervenção alimentar humana, com sucesso, para mostrar que a dieta induz alterações na expressão genética (Emon, 2020; Sales et al., 2014). Por exemplo, os fatores de transcrição, quando ativados, ligam-se a uma sequência específica de DNA e atuam inibindo ou facilitando a transcrição. Esses fatores de transcrição podem ser estimulados tanto por sinais fisiológicos, como por compostos alimentares bioativos, agindo assim, como sensores de regulação/modulação da transcrição das células (Sales et al., 2014).

### 3.1.3 Proteômica

Depois da genômica e da transcritômica, a proteômica é o próximo passo no estudo dos sistemas biológicos. A proteômica está focada na identificação e quantificação do conjunto completo de proteínas expressas num sistema biológico num determinado tempo sob condições definidas, pois tal como o transcritoma, o proteoma difere de tecido para tecido e depende da situação fisiológica do organismo (Picó et al., 2019; Valdés et al., 2017).

As proteínas têm as funções importantes de serem enzimas, recetores e componentes estruturais, assim, as mudanças no proteoma são importantes indicadores da saúde dos seres vivos (Emon, 2020). A ampla dinâmica de expressão, diversidade estrutural, e mudança constante de proteínas em resposta a estímulos ambientais, faz do estudo do proteoma uma tarefa complexa. Acrescentando a essas dificuldades, a proteômica lida também com o *splicing* alternativo e modificações pós-traducionais, que desempenham papéis cruciais na regulação da célula, uma vez que podem alterar a estrutura, propriedades químicas, atividade, localização ou estabilidade das proteínas (Bayes-Genis et al., 2020; Valdés et al., 2017).

Através da proteômica é possível prever as estruturas secundária e terciária das proteínas, avaliar a qualidade do modelo de proteína, prever o mapa de contato e afinidade da proteína, etc. (Zhang et al., 2019). Existem várias bibliotecas onde estão armazenadas informações sobre várias proteínas, que serão usadas como termo de comparação na análise da proteína desejada. O Projeto

Proteoma Humano fornece quase 90% das cerca de 20 000 proteínas previstas a partir de quadros de leitura do genoma. Existem diferentes tecnologias proteômicas, mas os métodos mais usados são eletroforese em gel bidimensional (2-DE) e espectrometria de massa (Suhre et al., 2020).

A proteômica provou ser uma ferramenta poderosa na área da nutrição, permitindo a monitorização de mudanças nos alimentos após o processamento, o estudo das propriedades de proteínas e peptídeos bioativos, a identificação e quantificação de proteínas alergénicas em matrizes alimentares, ou a autenticação de alimentos de espécies geneticamente mal caracterizadas. A proteômica pode ser aplicada para investigar o efeito de compostos alimentares bioativos, que podem ser considerados como sinais que podem interagir com proteínas e alterar os seus níveis e funções ou modificar a expressão de genes específicos (Valdés et al., 2017). Um exemplo é a atividade do butirato, que pode alterar a expressão de várias proteínas da via ubiquitina-proteassoma, que são fundamentais no controlo do ciclo celular, apoptose, e diferenciação celular (Sales et al., 2014). Portanto esta tecnologia oferece amplas possibilidades para decifrar a sinalização de vias alvo e processos celulares para explicar os mecanismos funcionais e moléculas intermediárias envolvidas (Valdés et al., 2017).

### 3.1.4 Metabolómica

O metaboloma consiste no conjunto de pequenos metabolitos primários e secundários presentes numa célula, fluido biológico, tecido ou organismo, assim sendo a metabolómica é a área que estuda as alterações nos metabolitos e cujo objetivo é a identificação e quantificação de todas as moléculas pequenas (<1 kDa) num sistema biológico (Castro & Quiles-Zafra, 2020). Os metabolitos são pequenas moléculas orgânicas que interagem diretamente com as proteínas e outras macromoléculas e estão divididas em metabolitos primários e secundários. Os metabolitos primários estão diretamente envolvidos com as vias de síntese e degradação de macromoléculas, enquanto metabolitos secundários são mais comuns em plantas e fungos, e atuam como componentes estruturais e de defesa. Os metabolitos em seres vivos podem atuar como substratos, inibidores ou ativadores enzimáticos, precursores moleculares, resíduos de síntese ou degradação de macromoléculas, entre outras (Sales et al., 2014).

Devido à diversidade química e à ampla concentração de metabolitos torna-se impossível uma única metodologia para analisar o seu conjunto completo. Existem duas abordagens básicas que podem ser usadas num estudo global e não direcionado: perfil metabólico e impressão digital metabólica. O perfil metabólico é o estudo de um grupo de metabolitos relacionados (como polifenóis, flavonóides, carotenóides, etc.) ou de uma via metabólica específica. A impressão digital metabólica visa comparar os padrões de metabolitos que mudam em resposta ao ambiente celular. As tecnologias metabólicas envolvem métodos cromatográficos para a separação de metabolitos, associados a metodologias de deteção como espectrometria de massa ou espectrometria de ressonância magnética nuclear (Valdés et al., 2017).

De todas as -OMICS, a metabolómica desempenha um papel crucial no campo da nutrição porque é mais sensível ao fator tempo, refletindo o estado biológico atual do indivíduo. O metaboloma humano pode ser influenciado por vários fatores, como idade, doenças, medicamentos, meio ambiente, fatores genéticos, estilo de vida e nutrição (Guasch-Ferre et al., 2018). A metabolómica nutricional tem muitas aplicações, uma vez que permite conhecer as respostas fisiológicas em curso desencadeadas pela dieta e como essas mudanças podem afetar a saúde ou doença. Portanto, esta técnica pode ajudar na compreensão dos mecanismos subjacentes a diferentes respostas dietéticas e permitir a concretização de uma nutrição personalizada (Noerman et al., 2020; Sales et al., 2014).

### 3.2 Nutrigenómica

O conceito que a dieta tem impacto no estado de saúde de um indivíduo é aceite na comunidade há muito tempo. Os fatores ambientais, que incluem fatores de exposição que podem



ser ingeridos (dieta), inalados ou absorvidos pela pele, e o genoma são fundamentais na manifestação fenotípica de uma característica segundo o dogma central da biologia (Sharma & Dwivedi, 2017). O Projeto do Genoma Humano permitiu uma melhor compreensão da estrutura e funcionamento do genoma e consequentemente do impacto na saúde humana (Lucini et al., 2020; Rahman et al., 2020).

A investigação para melhor compreender os mecanismos moleculares de doenças humanas suscitou o debate sobre natureza *versus* nutrição. Com o grande desenvolvimento tecnológico das últimas décadas foi possível aprofundar o conhecimento no campo da biologia e função celular em condições de doença/saúde, o que indica que nem a natureza nem a nutrição, isoladamente, podem explicar o complexo mecanismo que rege e mantém a saúde humana. Estudos de variadas associações sobre o genoma revelam que uma variação em um determinado gene é apenas uma indicação de uma predisposição para uma doença em particular, mas não se consegue explicar a fisiopatologia dessa doença. Atualmente, é aceite que se uma variação genética se manifesta na doença depende de múltiplos fatores, entre eles, os fatores genómicos, ambientais e comportamentais, as interações destes fatores são usadas para entender como é que as aberrações no genoma podem iniciar uma cadeia de eventos que mais tarde se manifestam como doenças. Baseados na compreensão dos padrões de interação entre o genoma e o ambiente, surgiram muitos campos multidisciplinares, um desses campos estuda a relação entre o genoma com a nutrição e estilo de vida e foi denominado de nutrigenómica (Lucini et al., 2020; Rahman et al., 2020).

O termo nutrigenómica foi primeiro descrito em Peregrin (Peregrin, 2001), e no ano seguinte aparece numa revisão por Van Ommen & Stierum (Van Ommen & Stierum, 2002) onde é sublinhada a importância do papel da nutrigenómica, em relação direta com as abordagens da biologia de sistemas e se ligou o estado nutricional e de saúde numa visão multidisciplinar. Utilizando ferramentas de biologia de sistemas, tornou-se viável avaliar a ação biológica de um composto natural em múltiplas vias metabólicas, incluindo interações com outros nutrientes, em relação ao genótipo, todas com o objetivo de beneficiar a saúde Humana (Braicu et al., 2017).

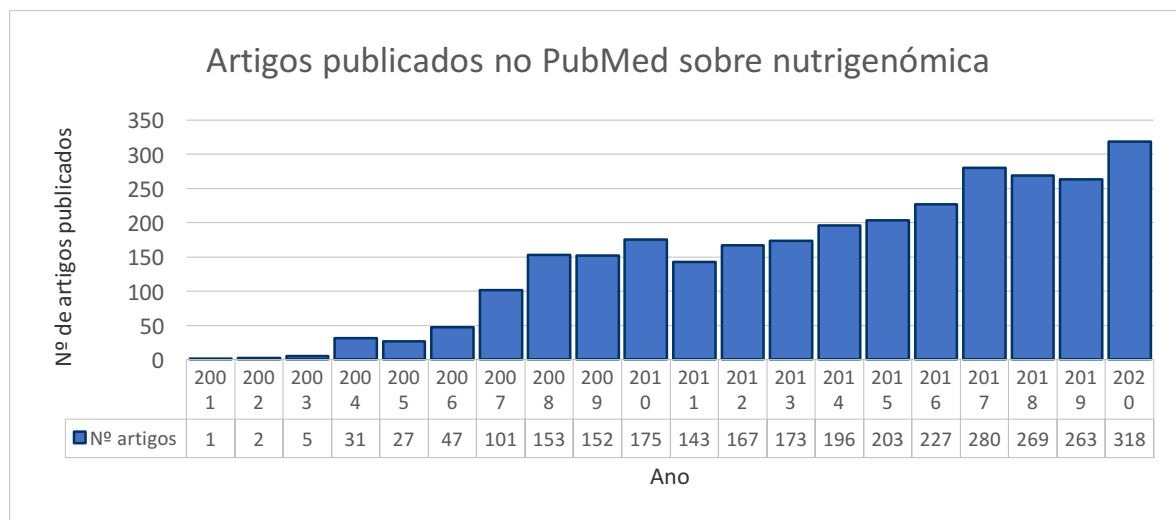
A nutrigenómica estuda o efeito que a ingestão de um componente alimentar específico tem, principalmente no genoma, mas também no transcrito, proteoma e metaboloma, efeitos que podem levar a uma alteração na condição de saúde de um indivíduo. A nutrigenómica é utilizada no desenvolvimento de novas estratégias que possam ser aplicadas em nutrição personalizada, ou seja na criação de dietas personalizadas de acordo com o genoma de um indivíduo (Braicu et al., 2017; Emon, 2020; Sharma & Dwivedi, 2017).

O estudo da nutrigenómica assenta nos seguintes princípios (Lucini et al., 2020; Riscuta, 2016):

- 1) A dieta pode ser um fator de risco para muitas doenças;
- 2) Componentes alimentares podem afetar o genoma alterando a estrutura ou a expressão genética;
- 3) A intensidade da regulação genómica exercida pelos nutrientes depende do genótipo de cada indivíduo;
- 4) Os genes que dependem de fatores alimentares na sua regulação podem ter um papel no início, avanço e progressão de doenças crónicas.

Uma pesquisa na base de dados PubMed usando ‘nutrigenomic’ como termo de pesquisa remete para 2900 artigos desde 2001 até 2020, este número crescente de artigos publicados no tema da nutrigenómica demonstra a importância da investigação e futura aplicação da nutrigenómica (Figura 3.4). A nutrição personalizada será o futuro em termos de design e prescrição de uma dieta para indivíduos com base no seu genoma e variações genéticas (PubMed, 2020).





**Figura 3.4** – Gráfico com o número de artigos publicados no Pubmed por ano sobre a nutrigenômica. Adaptado de (PubMed, 2020)

### 3.2.1 Mecanismos de alteração da expressão genética

O campo da nutrigenômica dá uma visão de como os nutrientes afetam a expressão de vários genes e, implicitamente, os perfis de transcrição relacionados a esses genes, com efeito direto exibido na proteômica e metabolômica. Este campo de estudo foi concebido partindo do pressuposto de que os nutrientes podem influenciar a expressão genética agindo diretamente no genoma ou indiretamente por meios epigenéticos (Bordoni & Gabbianelli, 2019).

A nutrigenômica engloba o estudo das interações entre macro e micronutrientes e a expressão de genes, sendo que os nutrientes podem ser vistos como cofatores de proteínas ou como sinais dietéticos detetados pelos sistemas de sensores apropriados, e podem ter um efeito modificador na expressão do gene e proteína, controlando assim a produção de metabolitos dentro dos sistemas celulares. Normalmente, um nutriente funciona como um sinal de curto prazo, uma vez que o seu efeito, geralmente, cessa se a exposição ao nutriente for removida. Existem muitos exemplos de nutrientes que agem como fatores de transcrição, que modificam a expressão genética. A biotina pode alterar a atividade e a expressão genética das enzimas do ciclo da ureia, nomeadamente no gene da ornitina transcarbamilase (OTC). A biotina age como um ativador da expressão do gene OTC e como um estabilizador do mRNA produzido, além disso a biotina é um co-fator da própria enzima (Haro et al., 2019; Rahman et al., 2020). Na Tabela 3.1 estão descritos alguns exemplos de nutrientes que ativam fatores transcricionais ou sensores e os efeitos que cada um causa na expressão genética.

**Tabela 3.1** – Efeitos causados por compostos bioativos em fatores transcricionais ou sensores. PPAR - recetor ativado por proliferadores do peroxissoma; ChREBP - proteína de ligação ao elemento de resposta aos carboidratos; TSN – translina; RAR - recetor ácido retinóico; IRP1 - proteína regulatória de ferro. [Adaptado de (Haro et al., 2019; Rahman et al., 2020)]

Nutriente	Compostos	Fatores transcricionais ou sensores desencadeados por nutrientes	Efeito
Gorduras	Ácidos gordos	PPAR	Metabolismo de lípidos e cetogénese
Carboidratos	Glucose	ChREBP	Regula genes de enzimas lipogénicas
Aminoácidos	L-arginina	TSN	Facilita a clivagem endonucleolítica durante a passagem do microRNA para o complexo de silenciamento
Vitaminas	Vitamina A	RAR	Promove a transcrição <i>downstream</i> do gene alvo
Minerais	Ferro	IRP1	Controla metabolismo do ferro, ligando-se ao mRNA para reprimir a tradução.

Outro método de controlo da expressão genética é através de meios epigenéticos como metilação do DNA ou de histonas. A epigenética, como descrito no capítulo da genómica, consiste nas mudanças no genoma, que não alterem a sequência do DNA, mas que desempenha um papel importante no controlo da expressão genética. A epigenética pode regular a ativação e silenciamento de genes através de mecanismos como a modificação das histonas envolvidas na compactação do DNA, quanto mais histonas menos expresso é um gene (a metilação das histonas tanto pode ativar como reprimir a expressão depende de como e quantas vezes a histona é metilada), os micro RNAs, que se ligam a mRNAs específicos, agindo como silenciadores pós transcricionais, e a metilação de DNA, levando à presença ou ausência de grupos metilo em certas regiões de genes (hipometilação - ativação; hipermetilação – silenciamento) (Braconi et al., 2018; Camp & Trujillo, 2014).

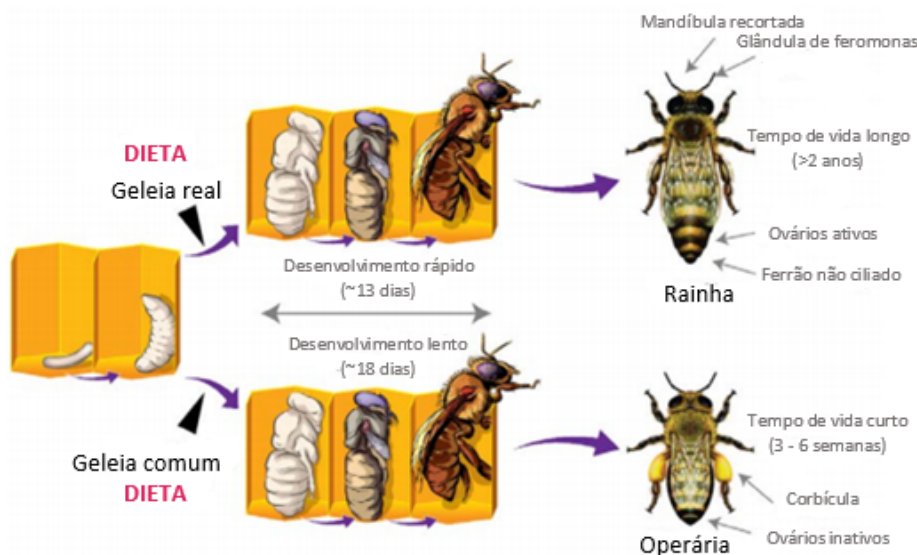
Como afirmado anteriormente, um dos mecanismos que pode alterar a expressão genética é a metilação do DNA e de histonas que podem ser afetados por diferentes nutrientes, estes podem ser (Bordoni & Gabbianelli, 2019):

- 1) Nutrientes dietéticos doadores de grupos metilo (metionina, colina, betaína, serina);
- 2) Vitaminas B (B12, B6, B2, B9) como coenzimas do metabolismo de um carbono (com folato atuando como aceitador ou doador de grupos metilo);
- 3) Micronutrientes que podem afetar o metabolismo de um carbono (zinco, ácido retinóico, selénio)
- 4) Compostos alimentares bioativos que podem modular a atividade das metiltransferases de DNA.

Outro aspeto a considerar é que os componentes contidos nos alimentos que ingerimos podem afetar e ser afetados pelo microbioma intestinal, e que estes microrganismos produzem metabolitos que atuam como reguladores alostéricos e cofatores de processos epigenéticos. Na verdade, a microbiota intestinal produz inúmeras moléculas bioativas de baixo peso que podem desempenhar um papel nos processos epigenéticos, butirato, biotina e acetato. Além disso, a absorção e excreção de minerais como zinco, selénio e iodo (na verdade, cofatores de enzimas que participam de processos epigenéticos) é influenciada pela microbiota, que também pode metabolizar compostos bioativos contidos nos alimentos e influenciar a sua biodisponibilidade (Bordoni & Gabbianelli, 2019; Jianmin Wu et al., 2020).

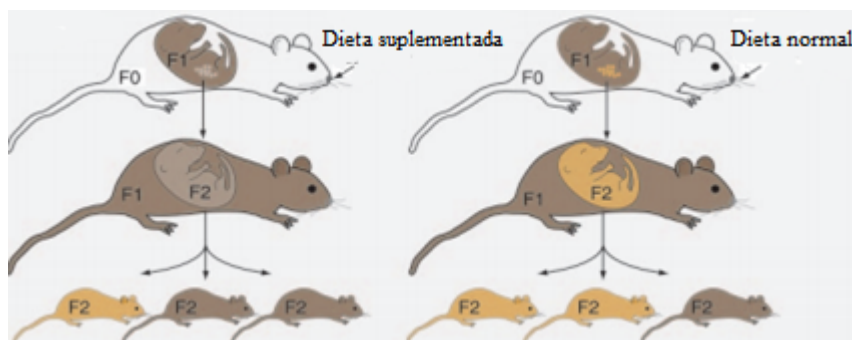
### 3.2.2 Exemplos de interações dieta/genoma

Existem dois exemplos amplamente estudados no reino animal de interação entre a dieta e as alterações no genoma, afetando claramente o fenótipo. O primeiro caso é referente às abelhas (*Apis mellifera*), em que as fêmeas têm duas castas, operárias e rainhas, apesar de diferirem fisiologicamente e comportamentalmente, são geneticamente idênticas. O acontecimento de despoleta a alteração do fenótipo é a nutrição larval, observável na Figura 3.5, enquanto que as larvas destinadas a se tornarem rainhas são alimentadas com geleia real, que é rica em nutrientes e tem poucos microRNAs, as larvas de operária são alimentadas com uma geleia diluída e abundante em microRNAs (7-215 vezes mais que na geleia real). Este é um caso notável de plasticidade fenotípica, uma vez que apenas as rainhas são reprodutivamente competentes e têm uma vida útil cerca de 17 vezes aumentada (Cridge et al., 2015).



**Figura 3.5** – Alterações fenotípicas causadas nas abelhas devido à alimentação larval. Quando alimentadas com geleia real (cima) dão origem a abelhas rainhas, caso contrário desenvolvem-se em abelhas operárias (baixo). [Adaptada de (Cridge et al., 2015)]

O segundo exemplo é relativo a ratos (*Mus musculus*), mostrando que mais uma vez a dieta influencia o fenótipo, neste caso quando a dieta materna é normal são gerados ratos com pêlo amarelo e com propensão à obesidade. No entanto, quando a dieta da progenitora é suplementada com compostos que favorecem a metilação, como ácido fólico, vitamina B12, colina e betaina, a geração seguinte é caracterizada por uma pelagem acastanhada e com uma menor tendência no aparecimento de doenças como cancro, diabetes e obesidade (Figura 3.6) (Camp & Trujillo, 2014; Cropley et al., 2006).



**Figura 3.6** – Alterações fenotípicas na 2ª geração nos ratos, devido à presença (esquerda) ou não (direita) de suplementos com capacidade de metilação na dieta da progenitora. [Adaptada de (Cropley et al., 2006)]

Também existem estudos em humanos que corroboram o efeito da dieta nas gerações seguintes. Indivíduos expostos à fome fornecem evidências de que as condições ambientais no início da vida podem causar mudanças epigenéticas em seres humanos que persistem por gerações. O primeiro exemplo é “A fome holandesa”, que mostrou que a fome numa geração gera distúrbios no metabolismo nas gerações seguintes (Bordoni & Gabbianelli, 2019). Este acontecimento deu-se durante a segunda guerra mundial, quando uma região ocupada pelos militares na Holanda foi submetida a rações alimentares limitadas. As mulheres grávidas que sofreram subnutrição no fim da gestação deram à luz bebés com pouco peso, enquanto a exposição à fome durante o início da gestação não afetou o peso do recém-nascido, mas aumentou a suscetibilidade de desenvolvimento de DCVs, obesidade, disfunção renal e diabetes tipo 2. Estudos sobre o padrão de metilação de genes dos indivíduos concebidos durante a fome da Holanda demonstrou que a subnutrição

embrionária causou várias mudanças epigenéticas que persistiram ao longo da vida, incluindo redução da metilação do DNA no gene do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) e aumento da metilação do DNA na interleucina-10 e leptina (Busso et al., 2019; Camp & Trujillo, 2014).

As evidências descritas anteriormente mostram como diferenças na dieta consumida pelas mulheres gestantes pode afetar o desenvolvimento embrionário e fetal e modular a saúde da geração seguinte. Além da influência intrauterina sobre embriões e fetos, estudos em modelos humanos e animais sustentam a ideia de que a pré-gravidez materna e mesmo a nutrição paterna também podem contribuir para a reprogramação da prole. Células germinativas resultantes em espermatozoides e óvulos começam a diferenciação durante a vida fetal, portanto, danos no DNA, mutações e marcas epigenéticas nessas células também podem afetar a geração seguinte. Assim, as mudanças epigenéticas resultantes da desnutrição de ambos progenitores podem ter papéis importantes na persistência transgeracional de doenças metabólicas. Os efeitos da reprogramação transgeracional são reversíveis, o consumo de uma dieta normal pela prole restitui o mapa epigenético normalizado nas gerações subsequentes (Busso et al., 2019).

### 3.2.3 Ética

As questões éticas associadas à nutrigenômica estão relacionadas com a pesquisa, testes genéticos e práticas clínicas. As mesmas regulamentações que se aplicam ao uso de sujeitos humanos em qualquer tipo de investigação aplicam-se na nutrigenômica.

A ética da pesquisa na nutrigenômica está relacionada principalmente com a informação genética de um indivíduo, algo particularmente pessoal e sensível, porque identifica uma pessoa com exclusividade, e algumas dessas informações podem ter implicações de longo alcance tanto para a vida pessoal do indivíduo como para parentes próximos (Görman et al., 2020). Os dados genéticos são informações confidenciais e devem ser tratados com o maior cuidado, assim os procedimentos devem ser configurados para proteger a privacidade de tais dados pessoais. Quando a confidencialidade é quebrada, terceiros podem ter interesse nesta informação como seguradoras e empregadores, uma vez que a informação genética pode ser usada para prever eventos futuros de saúde (Camp & Trujillo, 2014). Também é importante ter em conta a discriminação de grupos minoritários, que a divulgação de informação pode causar (Görman et al., 2020).

O projeto European Food4me focado no campo de nutrição personalizada estudou alguns genes da população europeia, um dos quais foi APOE. Os participantes foram informados de que APOE desempenha um papel na determinação dos níveis de colesterol e no desenvolvimento de DCVs, mas não que o gene seja um fator de risco importante para o desenvolvimento de Alzheimer e que os efeitos patogênicos de APOE podem, pelo menos até certo ponto, ser neutralizados adotando uma dieta saudável e aumentando o exercício físico. Testar e divulgar genótipos APOE sem fornecer informações completas sobre o gene e sobre o seu impacto no risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer, deve ser considerado como negligência séria. Quando os participantes não são informados sobre todas as implicações relacionadas com o conhecimento sobre seu status genético, podem ser confrontados com estas implicações mais tarde, de forma inesperada e involuntária (Janssens et al., 2017).

Serviços de nutrição personalizados exigem a introdução de dados de saúde numa base informática a fim de serem processados. Esses dados, em particular informações genéticas, são de caráter sensível e devem ser tratados com proteção adequada. Independentemente de serem dados genéticos, fenotípicos ou de estilo de vida, esses dados devem ser recolhidos e usados de uma forma eticamente responsável. Todos os serviços de nutrição personalizados devem incluir uma estratégia transparente de como os dados de saúde fornecidos pelo cliente são armazenados e para que finalidade são usados (Görman et al., 2020).

## Capítulo 4 – Prevenção e tratamento de doenças

*“Illnesses do not come upon us out of the blue. They are developed from small daily sins against Nature. When enough sins have accumulated, illnesses will suddenly appear” - Hyppocrates*

### 4.1 Doenças não transmissíveis

O setor da saúde ao longo dos anos tem conseguido obter sucesso no tratamento da maioria das doenças infecciosas e agudas, no entanto, existem problemas no controlo da maioria das doenças não transmissíveis (DNTs), ou seja, doenças que geralmente não são transmissíveis entre indivíduos, como por exemplo, obesidade, diabetes, cancro e DCVs e pulmonares, entre outras (Marcum, 2020).

O número de indivíduos com DNTs tem vindo globalmente a aumentar, estimando-se que 41 milhões de pessoas morram anualmente com DNTs, o que constitui 71% de todas as mortes. Destas, cerca de 15 milhões de pessoas estão na faixa etária dos 30 aos 69 anos. As DCVs representam o maior risco com 17,9 milhões de mortes, seguidas por doenças relacionadas com o cancro que apresentam 9,0 milhões de mortes, doenças respiratórias com 3,9 milhões e diabetes com 1,6 milhões (Plasek et al., 2020).

As DNTs geralmente são doenças crónicas e relacionam-se com o estilo de vida do indivíduo, ou seja, aqueles que consomem tabaco, álcool e drogas, não praticam atividade física e têm uma dieta inadequada têm uma probabilidade mais alta de desenvolver DNTs. No entanto, o inverso destes fatores de risco, também são o primeiro método de prevenção e tratamento das DNTs (Marcum, 2020; Plasek et al., 2020).

Como já mencionado várias vezes a nutrição é um método comprovado, de baixo custo e mais saudável de reduzir o risco de aparecimento de doenças. Os componentes alimentares podem atuar no organismo de diversas formas seja inibindo genes, através do sistema imunitário ou servindo como sinais diatéuticos (Natarajan et al., 2019). Na Figura 4.1, estão descritos exemplos de componentes com atividade biológica e o respetivo mecanismo na prevenção do aparecimento de doenças.

Prevenção de Doenças	Nutrição
Mecanismos Epigenéticos 1. Metilação do DNA 2. Modificação de histonas 3. Micro RNAs	1. Metionina, Vitaminas B6 e B12 2. Resveratrol, Curcuminho e Sulfurofano 3. Proantocianidinas, Quercetina e Catequina
Stress Oxidativo	Vitaminas A, C e E, Polifenóis, PUFA Carotenóides, Selénio, Zinco e Cobre
Sistema Imunitário	Vitaminas D e E, Probióticos
Sinalização	Vitaminas e Minerais

**Figura 4.1** – Mecanismos gerais de prevenção e tratamento de doenças e os respetivos componentes bioativos envolvidos. [Adaptado de (Alam et al., 2019)]

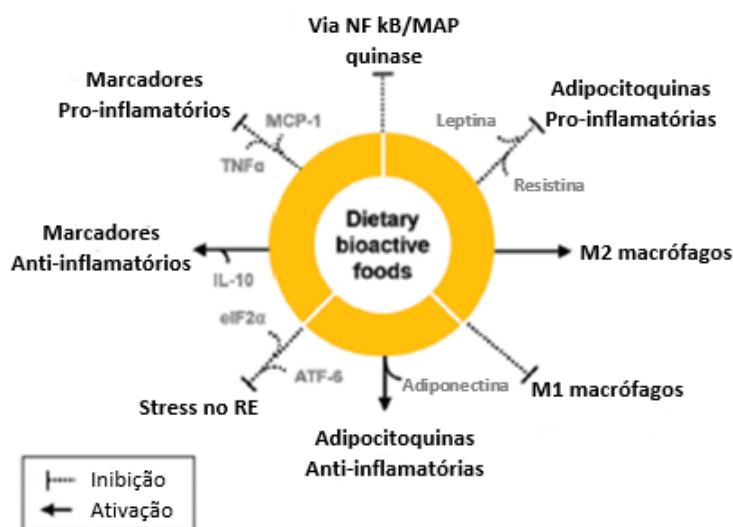
Nos capítulos seguintes são descritas as principais DNTs e alguns dos alimentos funcionais usados na prevenção e tratamento das mesmas.

## 4.2 Obesidade

Evolucionariamente, os humanos e os seus antecessores tiveram de sobreviver a períodos de desnutrição, logo, a pressão seletiva contribuiu para um genótipo que favorece a acumulação e o baixo gasto de energia. Assim aqueles com a melhor capacidade para suportar longos períodos de fome e armazenar e mobilizar energia de forma mais eficiente, tinham uma melhor probabilidade de se reproduzir, conduzindo à super-representação de variantes genéticas que promovem a capacidade de comer mais, de reabsorver calorias e de armazenar energia no tecido adiposo de forma mais eficiente (Blüher, 2019). Na verdade, em séculos passados a obesidade era um sinal de saúde e prosperidade, apenas nos últimos anos foi provado que a obesidade é uma ameaça à saúde e que cerca de 2,8 milhões de pessoas morrem devido à obesidade e às suas complicações (Franco et al., 2016).

A obesidade é uma condição médica onde há uma acumulação anormal ou excessiva de gordura corporal, resultante de um desequilíbrio entre o consumo de energia e o gasto de energia (Blüher, 2019). Embora esteja normalmente associada a uma má alimentação ou exercício físico insuficiente, é na verdade uma doença multifatorial, envolvendo interações genéticas, metabólicas, endócrinas e ambientais (Joffe & Houghton, 2016). O excesso de energia, que como previamente referido não é gasto, é convertido em triacilgliceróis que são armazenados em depósitos no tecido adiposo. Esta acumulação resulta na dilatação das células e aumento do volume e gordura corporal, causando excesso de peso. A obesidade tem uma importância especial uma vez que é considerada o principal fator de risco para o aparecimento e desenvolvimento de outras doenças, como diabetes tipo 2, hipertensão, DCVs e certos tipos de cancro (Peña-Romero et al., 2018).

Os alimentos funcionais que atuam na prevenção da obesidade devem ser capazes de regular o apetite e a saciedade, promovendo o consumo adequado de energia e a supressão do crescimento do tecido adiposo por meio da modulação do metabolismo dos adipócitos, ou seja devem ser capazes de inibir vias que promovam a obesidade e ativar as combativas, como exemplificado na Figura 4.2. Alguns exemplos da atuação de compostos bioativos no tratamento da obesidade passam pela regulação da microbiota intestinal através da ação de fibras, pré- e probióticos (Cao et al., 2019; Dayib et al., 2020), a neutralização de ROS, com o auxílio de componentes com capacidades antioxidantes, como polifenóis, carotenóides e vitaminas (Song et al., 2019) e a indução da apoptose de células do tecido adiposo (Sung et al., 2018).



**Figura 4.2** – Potenciais mecanismos de alimentos funcionais na prevenção de obesidade. [Adaptado de (Sung et al., 2018)]



Também é possível a mitigação da obesidade através da nutrigenômica, ou seja, através da alteração da expressão genética (Kwon & Choi, 2020; Sun et al., 2017). A mais recente atualização de genes envolvidos na obesidade humana sublinha o quão complexa é a componente genética da obesidade. Existem atualmente mais de 600 genes, marcadores e regiões cromossômicas que foram associadas ou ligados à obesidade humana, e mais são adicionados a esta lista com cada atualização. Existem diferentes funções metabólicas envolvidas na obesidade e como tal diferentes genes que as regulam (Joffe & Houghton, 2016).

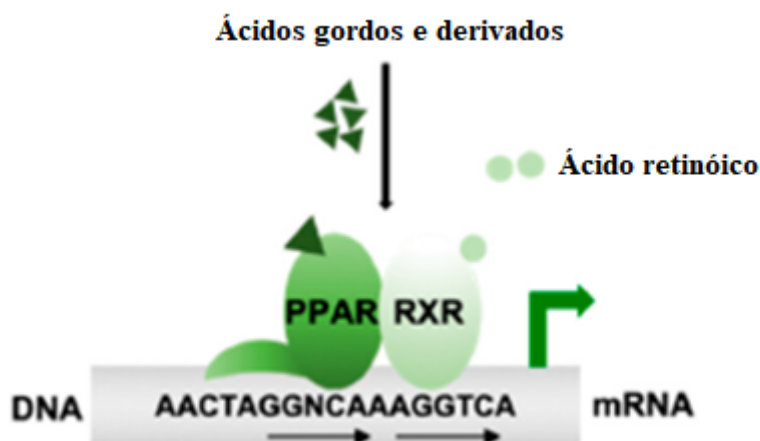
Dado que a obesidade é adquirida graças a um desequilíbrio entre a produção e gasto de energia, os genes envolvidos na regulação de energia são alvos nutrigenômicos. Alguns dos genes que controlam a regulação da energia são LEP, gene que codifica a leptina, a hormona que atua no cérebro para regular homeostase energética, POMC, que origina vários péptidos úteis nas cascatas de sinalização, incluindo  $\alpha$ -melanócito, em resposta à leptina, um péptido que se liga ao recetor de melanocortina, outra proteína importante codificada pelo gene MC4R, que propaga a informação de saciedade (Aragonès et al., 2016). A quantidade de leptina em circulação é diretamente proporcional à quantidade de gordura corporal no organismo e os seus níveis flutuam de acordo com as mudanças na ingestão de calorias, diminuindo durante a fome, e aumentando em estados de superalimentação e obesidade. No caso de obesidade como há muita leptina em circulação passa a existir uma resistência à sua sinalização, não havendo a informação de saciedade, o que faz com que o indivíduo continue a comer e aumente os níveis de leptina e tornando-se um ciclo. Componentes bioativos como resveratrol, oleuropeína miricetina (polifenóis), licopeno (carotenoide), isotiocianato (OSCR) e DHA e EPA (PUFAs) diminuem a resistência à sensibilidade de leptina, combatendo a progressão da obesidade (Montserrat-de la Paz et al., 2020).

Outros genes importantes na progressão da obesidade são APOA5 e LIPC, no metabolismo lipídico, que codificam para proteínas que controlam os níveis de triacilgliceróis e que auxiliam no transporte de colesterol, respetivamente; ADBRs (recetores androgénicos) e UCPs (proteína mitocondriais) na termorreugulação; TNF e IL6, importantes na resposta imunitária e inflamação; PPAR, TCF7L2, CLOCK são exemplos de genes que codificam para fatores de transcrição (Joffe & Houghton, 2016).

### **Regulação de PPARs**

Um dos mecanismos de controlo da obesidade mais e melhor explicado na literatura é acerca da regulação dos PPARs. Os recetores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPARs), pertencentes à família dos recetores nucleares, são responsáveis pela regulação da expressão de genes envolvidos numa variedade de processos, incluindo o controle do metabolismo da glicose e lípidos, adipogénese, sensibilidade à insulina, resposta imune, crescimento celular e diferenciação (Haro et al., 2019). Existem três isotipos, PPAR $\alpha$  (codificado por PPARG), PPAR $\beta/\delta$  (codificado por PPARG) e PPAR $\gamma$  (codificado por PPARG), que têm diferentes funções e padrões de distribuição. O PPAR $\alpha$  existe principalmente no fígado, onde regula a resposta adaptativa ao jejum através dos ácidos gordos,  $\beta$ -oxidação e cetogénese. A expressão de PPAR $\gamma$  é maior nos tecidos adiposos, onde regula a manutenção dos depósitos de gordura e dos adipócitos secretores de adipocina. PPAR $\beta/\delta$  está fortemente presente no músculo esquelético, onde está envolvido na resposta ao exercício, regulando o catabolismo de ácidos gordos e o binómio glicolização/oxidação (Gross et al., 2017; Janani & Kumari, 2015).

O PPAR atua em heterodimerização com o RXR, e aquando a ligação de ligantes, ácidos gordos ou derivados (preferencialmente PUFAs), ao PPAR há uma mudança conformacional que cria um sítio de ligação, para onde são recrutados coativadores transcripcionais, resultando num aumento da transcrição dos genes em questão, exemplificado na Figura 4.3 (Haro et al., 2019; Joffe & Houghton, 2016).



**Figura 4.3** – Representação do mecanismo de ação do PPAR. [Adaptado de (Haro et al., 2019)]

Tanto o excesso como a pouca ativação de PPARs estão associados à má gestão e distribuição de gordura, o que leva à progressão de doenças metabólicas. Outro grupo de compostos bioativos que previnem a obesidade neste mecanismo são os flavonóides, capazes de inibir a adipogênese durante a diferenciação de pré-adipócitos e regular negativamente a expressão de PPAR. Vários flavonóides, incluindo hesperetina, isoflavonas, licocalcona A, luteolina, quercetina e tangeritina, mostraram ter efeitos inibitórios na adipogênese durante a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos, acompanhada por regulação negativa do PPAR $\gamma$ . A ativação do PPAR $\gamma$  induz a regulação positiva de vários genes alvo a jusante envolvidos na lipogênese (Haro et al., 2019; Joffe & Houghton, 2016).

### 4.3 Diabetes

Diabetes mellitus é uma doença crónica complexa e heterogénea, caracterizada por hiperglicemia. A diabetes tipo 1 é uma doença autoimune que se desenvolve maioritariamente em jovens (30 anos de idade ou menos), e ocorre devido à destruição de células beta pancreáticas por parte do sistema imunológico, uma vez que estas são as células responsáveis pela produção de insulina, passa a existir uma deficiência de insulina e uma absoluta necessidade de reposição da mesma exogenamente. O tipo 1 não está diretamente relacionado com hábitos de vida ou de alimentação, como acontece na diabetes tipo 2 (Rawshani et al., 2017).

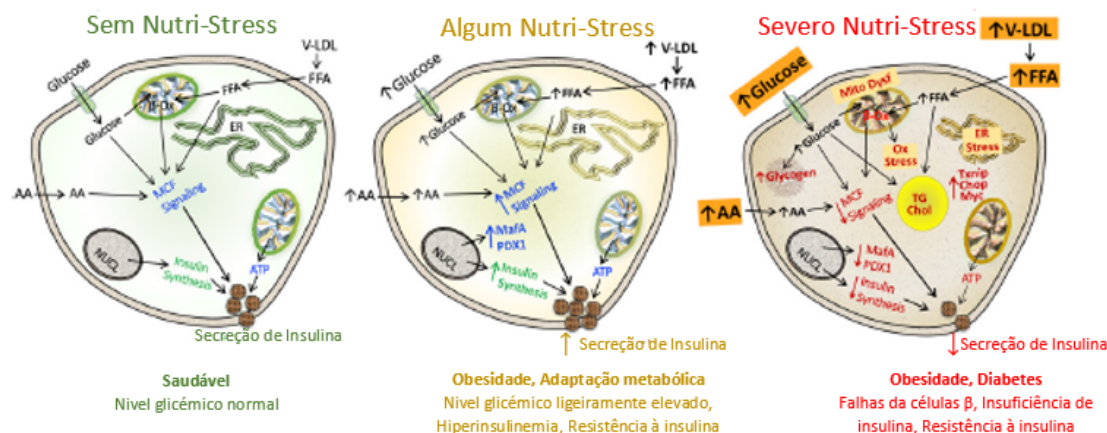
A diabetes tipo 2 é uma doença progressiva, caracterizada por níveis de glucose no sangue acima dos valores normais (hiperglicemia) devido a um defeito progressivo de resistência à insulina. A diabetes tipo 2 é a forma mais comum da doença apresentando cerca de 90% dos diabéticos esta forma (Chatterjee et al., 2017; Rawshani et al., 2017).

As células  $\beta$  pancreáticas detetam a presença de glucose e outros nutrientes, e em resposta começam a produzir insulina, que posteriormente se liga a recetores que promovem a entrada de glucose nas células e o seu armazenamento (DeFronzo et al., 2015). Embora vários processos estejam envolvidos no desenvolvimento do tipo 2, existem duas condições básicas para alterações no metabolismo, podendo existir em conjunto ou isoladamente: 1) diminuição da massa de células  $\beta$  pancreáticas; 2) resistência à insulina (Ríos et al., 2015).

A obesidade, a inatividade física e uma alimentação inadequada levam à resistência à insulina, uma vez que as células  $\beta$  pancreáticas têm de produzir cada vez mais insulina devido à resistência começam a entrar em stress metabólico, o que conduz a uma perda de função e declínio progressivo na secreção (Figura 4.4) (Prentki et al., 2020; Rouse et al., 2014). Vários mecanismos foram propostos para explicar a resistência à insulina: inflamação sistémica, acumulação ectópica de lipídios, stress no retículo endoplasmático, ativação da resposta proteica de estrutura primária.



Esses mecanismos, que refletem a falha de diferentes aspectos do controle metabólico, sobrepõem-se à regulação da insulina (Prentki et al., 2020; Ríos et al., 2015).



**Figura 4.4** – Mecanismo bioquímico da célula  $\beta$  pancreática em resposta a diferentes níveis de stress nutricional. AA – aminoácidos; ATP – adenosina trifosfato; Chol – colesterol; FFA – ácidos gordos livres; ER – retículo endoplasmático; MCF – fatores metabólicos; TG – triglicéridos. [Adaptado de (Prentki et al., 2020)]

A incidência da diabetes tipo 2 tem aumentado constantemente, tornando-se um grande problema de saúde pública, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento. A incidência global de diabetes aumentou 50% ao longo da última década, na verdade, estima-se que em meados do século 21 mais de 600 milhões de pessoas sofram desta doença. A hiperglicemia crônica está associada à disfunção de longo prazo e falência de diferentes órgãos (olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos) e geralmente está associado a outros fatores de risco, como a predisposição genética, a idade, o sedentarismo, consumo de substâncias como tabaco e álcool, uma alimentação rica em açúcar ou com alto índice glicêmico e a existência de outras doenças como a obesidade (Heianza & Qi, 2017; Tanisawa & Higuchi, 2019).

Em comparação com indivíduos sem diabetes, os diabéticos do tipo 2 têm um risco 15% maior de mortalidade, sendo que este número duplica entre os jovens. A diabetes também é um fator de risco no desenvolvimento de outras doenças, nomeadamente de DCVs (Chatterjee et al., 2017). As recomendações médicas para o tratamento e prevenção da diabetes do tipo 2 são, normalmente, alterações na dieta e um aumento na atividade física, no entanto apenas 20% dos pacientes controlam os sintomas por meio destas intervenções, sendo então, necessária a administração de medicação. Estes fármacos têm como alvo diferentes vias e órgãos: secreção de insulina pelo pâncreas (sulfonilureia e meglitinidas), absorção de glicose pelo intestino (inibidores da  $\alpha$ -glucosidase), produção de glicose no fígado (biguanida, metformina), e sensibilidade à insulina no tecido adiposo e tecidos periféricos (rosiglitazona e pioglitazona) (Kaput et al., 2007).

Os mecanismos de tratamento da diabetes passa pela regulação do microbioma intestinal, inibição de enzimas de  $\alpha$ -glucosidase e  $\alpha$ -amilase que regulam a absorção de glicose no intestino, controle dos transportadores de glicose, redução do stress oxidativo e modificação da expressão genética e da atividade de hormonas envolvidas na homeostase da glicose, tais como adiponectina, resistina e incretina (Alkhatib & Tuomilehto, 2018; Ríos et al., 2015). Nos próximos parágrafos serão explicados alguns exemplos destes mecanismos.

### Inibição de $\alpha$ -amilase e $\alpha$ -glucosidase

A  $\alpha$ -amilase é uma enzima digestiva encontrada na saliva e pâncreas, tem como função a hidrólise de polissacáridos (amido) em unidades mais pequenas (maltose e dextrinas), que podem ser absorvidas pelo organismo. Da mesma forma, a  $\alpha$ -glucosidase pode hidrolisar carboidratos em glucose no intestino delgado, onde a enzima está localizada e a glucose absorvida. Assim, a inibição

das enzimas  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glucosidase são importantes, uma vez que retardam a degradação de carboidratos e a absorção de glucose (Zheng et al., 2020). Inibidores de  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glucosidase, que retardam as etapas finais da digestão dos carboidratos e, conseqüentemente, evitam a entrada de glucose na circulação, são consideradas como um tratamento viável da hiperglicemia. No entanto, compostos sintéticos que inibam as enzimas, muitas vezes têm certos efeitos adversos no trato gastrointestinal, como inchaço, diarreia e dor abdominal, assim, a necessidade de inibidores naturais tornara-se mais importante para o tratamento da diabetes (Gong et al., 2020).

Collado-Gonzalez et al. (2017) estudaram os efeitos inibitórios dos componentes bioativos do azeite extra virgem, onde identificaram os compostos responsáveis pela inibição de  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glucosidase, e que incluem polifenóis como luteolina, crisoeriol e apigenina, carotenóides, como zeaxantina, luteína e neoxantina, e ácidos gordos, como os ácidos palmítico, esteárico e oleico. Na sua investigação observaram que dos polifenóis a maior atividade era reservada à luteolina, seguida da apigenina e a menor atividade inibitória do crisoeriol, e que a capacidade de inibição era maior na  $\alpha$ -glucosidase do que na  $\alpha$ -amilase. O carotenóide mais influente era a luteína, e que embora os ácidos gordos não tenham um grande efeito hipoglicêmico, os ácidos oleico e palmítico mostraram atividades antidiabéticas mais fortes. A mistura de compostos bioativos com maior efeito inibitório das enzimas, principalmente de  $\alpha$ -glucosidase, consiste em luteolina e luteína., o indica que a atividade anti-hiperglicêmica do azeite é muito provavelmente devido à interação entre os vários compostos identificados (Collado-González et al., 2017).

Outro estudo relacionado com a inibição das enzimas, desta vez pelos autores Riyaphan et al. (2018) consistia na avaliação de dez compostos naturais: 16-hidroxiclerod-3,13-dien-16,15-olinda (HCD), actinodafinina, antroquinonol, berberina, catequina, curcumina, docosanol, quercetina, rutina e tetracosanol. Dos compostos, o curcumina e antroquinonol foram os registrados com maior potência de hipoglicemia contra  $\alpha$ -glucosidase e  $\alpha$ -amilase. Foi demonstrado anteriormente que os alcalóides podem exercer maior atividade inibitória do que os flavonóides contra  $\alpha$ -glucosidase e  $\alpha$ -amilase. Concluíram também que dos dez compostos naturais selecionados, sete (curcumina, antroquinonol, HCD, docosanol, tetracosanol, rutina e actinodafinina) são melhores agentes terapêuticos para diminuir glicose no sangue do que a acarbose, que é um medicamento comercializado (Riyaphan et al., 2018).

Estudos de *docking* molecular revelaram que os compostos fenólicos ligam-se tanto aos locais ativos quanto aos alostéricos, resultando na alteração estrutural e conseqüente inibição da atividade das enzimas. Ligações de hidrogénio, interações hidrofóbicas e as interações de Van der Waals são as forças predominantes envolvidas na complexação dos compostos fenólicos com as enzimas (Sun et al., 2019). A atividade inibitória da  $\alpha$ -glucosidase parece ocorrer mais com compostos contendo serina, treonina, tirosina, lisina ou arginina no N-terminal e com metionina ou alanina ocupando a posição C-terminal. No caso de compostos inibidores de  $\alpha$ -amilase, as interações entre a sua parte aromática e a das enzimas, decorrente de ligações de hidrogénio, eletrostáticas e Van der Waals, a ligação dos resíduos da região ativa da enzima com os do substrato são críticas para a atividade inibitória. A  $\alpha$ -amilase possui vários resíduos aromáticos, incluindo fenilalanina, triptofano e tirosina (Gong et al., 2020; Liu et al., 2017).

### **Aumento sensibilidade à insulina**

O mecanismo anterior ajudava na redução de quantidade de glucose no sangue através da inibição das enzimas responsáveis pela formação de glucose a partir dos polissacáridos existentes na alimentação. Neste caso, o objetivo é aumentar a sensibilidade à insulina que para além de ajudar na via de sinalização, retira grande parte do stress imposto às células  $\beta$  pancreáticas.

Estudos recentes em humanos revelaram que uma dieta rica em componentes bioativos como o resveratrol e curcumina, melhora o controlo glicémico e a sensibilidade à insulina (Brawerman et al., 2019; Kato et al., 2016). Num estudo realizado por Rouse et al. (2014) foram analisados estes dois polifenóis e as suas ações antidiabéticas. Um dos mecanismos do resveratrol e curcumina,

envolve a inibição da expressão do mRNA e formas proteicas de PDE (fosfodiesterases de nucleótidos cíclicos), que são enzimas que hidrolisam o cAMP (sinalização celular) e portanto a sua inibição ativa as vias de sinalização celular que permite a diminuição da resistência à insulina e um aumento da sua produção pelas células pancreáticas. O tratamento individual com resveratrol ou curcumina melhora a sensibilidade à insulina e sua produção pelas células  $\beta$ . No entanto, a combinação destes polifenóis anula os efeitos benéficos previamente registados, uma vez que para além do mecanismo previamente explicado agem em vias de sinalização semelhantes e que competem por entre si por substratos comuns. Em geral, o uso de resveratrol ou curcumina continua a mostrar grande potencial terapêutico na prevenção e tratamento da diabetes tipo 2 (Rouse et al., 2014).

Aminoácidos como alanina e arginina também estimulam secreção de insulina significativamente. Sabe-se que a arginina regula as funções pancreáticas, nomeadamente através da regulação das proteínas G e aumento do fluxo intracelular  $\text{Ca}^{2+}$ , que acontece quando este aminaácido catiónico entra para a célula por transportadores e despolariza a membrana. A suplementação de alanina promove várias ações metabólicas como a captação de glucose, glicólise, lipólise e  $\beta$ -oxidação, uma vez que induz a ação de AMPK (Araujo et al., 2017). Aminoácidos de cadeia ramificada (ex.: Leu, Ile e Val), também desempenham um papel influente na secreção da insulina, o consumo de laticínios, que são uma fonte rica destes aminoácidos, tem sido associado a melhorias na perda de peso e gestão de diabetes. Estes aminoácidos, bem como as proteínas do soro do leite, têm sido sugeridos na melhoria dos níveis de insulina em jejum, libertação de insulina e controle glicémico. Contudo, os mecanismos precisos dos efeitos benéficos destes compostos não são totalmente compreendidos (Newsholme et al., 2014).

#### 4.4 Doenças Cardiovasculares

As DCVs são a principal causa de óbitos em todo o mundo, sendo responsáveis por 17,9 milhões em 2016, o que representa 31% das mortes a nível global e estima-se que causem aproximadamente 22,2 milhões de mortes em 2030. Desses óbitos registados, 85% são causadas por ataques cardíacos e derrames (Franco et al., 2016).

As DCVs são uma classe de doenças relacionadas com o sistema circulatório, ou seja, o coração e/ou vasos sanguíneos, como arritmias, miocardiopatias, ateriopatias, entre outras. As mais preocupantes normalmente estão relacionadas como o coração ou com os vasos cerebrais. A maioria das DCVs é provocada por aterosclerose (acumulação de cálcio e placas de gordura nos vasos sanguíneos), impedindo ou dificultando a passagem do sangue. Quando estas placas se depositam nos vasos do coração, pode causar um enfarte do miocárdio ou anginas no peito, quando depositam nas zonas cerebrais pode provocar um acidente vascular cerebral (AVC). Os principais problemas/condições de risco no aparecimento destas doenças, além da aterosclerose, são hipertensão, obesidade, diabetes e colesterol (Kalea et al., 2018; Tian & Meng, 2019).

A prevenção contra o risco de DCVs é muito semelhante ao das outras doenças não transmissíveis. A primeira abordagem passa pela alteração de comportamentos modificáveis como a dieta, exercício físico e consumo de tabaco e álcool. A dieta representa o fator modificável mais importante para prevenir as DCVs, há evidências de que os padrões alimentares baseados em produtos vegetais estão associados a um menor risco de ocorrência das doenças em questão, por possuírem efeitos anti-hipertensivos, hipolipemiantes e atividades hipoglicémicas (Cao et al., 2019).

Os alimentos funcionais, quando consumidos em quantidades adequadas, podem ajudar na redução do risco de DCVs por vários mecanismos potenciais. Isso inclui a redução dos níveis de lípidos no sangue e de oxidação de lipoproteínas, diminuindo o risco de formação de placas nos vasos, eliminação de radicais livres, melhorando complacência arterial, eliminando radicais livres e inibindo a agregação de plaquetas (Gul et al., 2016).

Atualmente o tratamento médico que diz respeito às DCVs envolve farmacoterapia de longo prazo, ou seja, consumo de medicamentos como aspirina, bloqueadores beta, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e/ou estatinas durante anos ou mesmo o resto da vida. No entanto, as drogas não são eficazes em todos os pacientes e têm efeitos colaterais que podem agravar os sintomas.

### **Redução aterosclerose**

A aterosclerose é uma doença inflamatória, caracterizada pela progressiva acumulação de lipídios e células inflamatórias nas paredes dos vasos sanguíneos (Gisterå & Hansson, 2017). Quando partículas de colesterol LDL ficam retidas nos vasos sanguíneos, tornam-se alvos para modificações oxidativas e enzimáticas, a acumulação e alteração dos lipídios nos vasos desencadeia uma série de reações pró-inflamatórias por meio de diferentes mediadores que perpetuam a ativação, o recrutamento e a transmigração de monócitos e outras células inflamatórias (Torres et al., 2015). Ataques inflamatórios em curso na lesão aterosclerótica podem eventualmente causar disfunção local ou quebra da integridade endotelial, que por sua vez, pode desencadear a formação de trombos e causar enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico (Gisterå & Hansson, 2017).

Nas últimas décadas, vários investigadores relataram os benefícios da fibra dietética de uma variedade de fontes alimentares na redução do risco de DCVs. Os principais mecanismos de proteção contra a aterosclerose por parte das fibras solúveis envolvem o aumento da taxa de excreção de ácidos biliares e posteriormente a sua ligação a esses ácidos durante a formação de micelas, esta ligação promove a estabilização das micelas e o aumento do seu tamanho (Soliman, 2019). As fibras também aumentam a função dos recetores de LDL e da depuração de LDL e reduzem a reabsorção dos ácidos biliares no intestino delgado, o que resulta na redução de colesterol total e LDL (Torres, et al., 2015).

Os investigadores Bechthold et al. (2019) confirmaram o potencial do consumo de peixe na redução de risco de DCVs. O estudo mostra que o risco foi reduzido em 15% com o aumento do consumo de peixe, uma associação biologicamente plausível devido aos efeitos dos PUFA  $\omega$ -3, que como explicado, têm efeitos antiateroscleróticos e antitrombóticos (Bechthold et al., 2019). Os ácidos gordos  $\omega$ -3 têm a capacidade de diminuir a captação e ligação de LDL à parede arterial, através da redução dos níveis de da lipoproteína lipase arterial (Torres et al., 2015), também protegem contra a inflamação da parede arterial, uma vez que para além de reduzirem a produção de eicosanóides pró-inflamatórios, ainda são precursores de mediadores lipídicos anti-inflamatórios, como resolvinas e neuroproctinas, que diminuem a produção de citocinas pró-inflamatórias em monócitos ou macrófagos e o recrutamento de leucócitos inflamatórios para a parede arterial (Simonetto et al., 2019; Watanabe & Tatsuno, 2017). As evidências também sugerem que os PUFA  $\omega$ -3 podem reduzir a agregação plaquetária e coagulação sanguínea sem aumentar o risco de hemorragia (Simonetto et al., 2019).

Os estudos laboratoriais e clínicos sugerem que o EPA também influencia as funções vasculares relacionadas com a aterosclerose tais como a vasodilatação endotelial, estabilização das membranas, redução da inflamação e características limitantes de placas associadas à propensão a provocar trombose (Mason et al., 2020). O EPA com terapia com estatina reduziu significativamente o volume de placas coronárias em comparação com a terapia com estatina sozinha (Handelsman & Shapiro, 2017; Mason et al., 2020). No entanto, os ácidos gordos  $\omega$ -3 têm uma ampla gama de propriedades terapêuticas; melhoram o metabolismo dos lipídios, diminuem a pressão arterial e a frequência cardíaca, neutralizam arritmias, melhoraram a função endotelial e neutralizam a coagulação e a inflamação (Watanabe & Tatsuno, 2017).

### **Diminuição da pressão arterial**

A pressão sanguínea é influenciada pelo débito cardíaco, desequilíbrios no sistema renina-angiotensina, aterosclerose, resistência vascular sistémica e rigidez arterial, pode variar dependendo

da situação, estado emocional, atividade e estados relativos de saúde/doença, podendo ser usada como um fator de predição individual de DCVs. Tanto a hipertensão quanto a hipotensão podem conduzir a problemas no organismo. A hipertensão de longo prazo é um fator de risco para muitas doenças, incluindo doenças cardíacas, derrame e insuficiência renal. A hipertensão persistente é um dos fatores de risco para derrames, ataques cardíacos, insuficiência cardíaca e aneurismas arteriais e é a principal causa de insuficiência renal crónica (Engelen et al., 2015; Said et al., 2018).

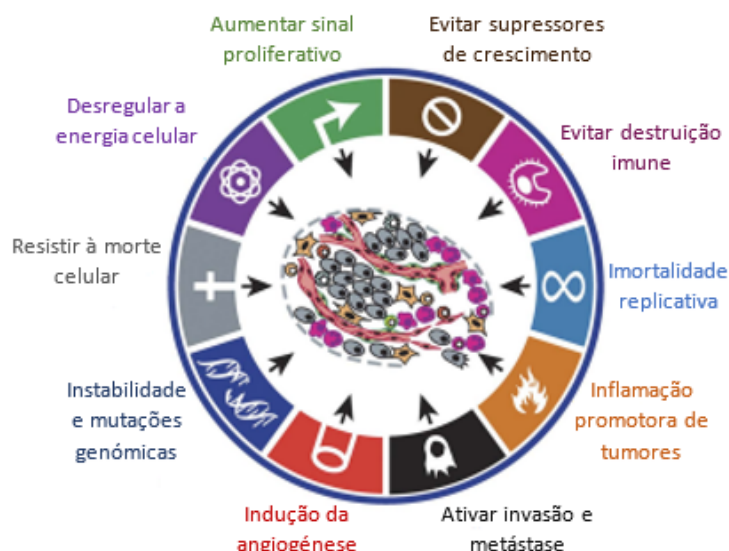
A hipertensão desenvolve-se a partir da interação de fatores genéticos, ambientais e muitos outros, como um aumento na atividade do sistema nervoso simpático, elevada ingestão de sódio e ingestão inadequada de potássio e cálcio, elevada atividade do sistema renina-angiotensina, alterações na resistência dos vasos devido à inflamação vascular, aumento na atividade de fatores de crescimento vascular e alterações celulares nos canais iónicos (Jianping et al., 2017). Um dos pontos principais nos planos nutricionais de pacientes hipertensos é o não consumo de alimentos ricos em sódio (Engelen et al., 2015).

Uma dieta equilibrada deve conter 4700 mg diários de potássio ( $K^+$ ) e uma razão de  $K^+/Na^+$  de 4-5 para 1. O dobro da quantidade de  $K^+$  foi associada a uma redução de 4-8 mmHg SBP e 2,5-4 mmHg DBP em indivíduos hipertensos. Num estudo realizado por Cicero et al. (2017) foi concluído que uma maior ingestão de 1,64 g por dia de  $K^+$  está associada a uma redução de 21% do risco de problemas cardiovasculares. Inúmeros mecanismos foram propostos para o efeito benéfico do  $K^+$ , nomeadamente o aumento da natriurese, a sensibilidade dos barorreceptores, a diminuição da sensibilidade às catecolaminas e angiotensina II, melhoria na função do sistema nervoso simpático e a diminuição da atividade da NADPH oxidase (Cicero et al., 2017).

Um mecanismo importante no controlo da pressão arterial é o sistema da angiotensina renina, que ao ser estimulado ativa uma cascata de sinalização que leva à vasoconstrição e consequentemente ao aumento da pressão sanguínea. Assim, componentes bioativos que tenham uma função inibitória deste sistema são relevantes para indivíduos com hipertensão. As enzimas de conversão de angiotensina parecem ter uma afinidade para inibidores pépticos, principalmente com aminoácidos aromáticos (Phe, Tyr, Trp), estes péptidos inibitórios estão presentes em produtos alimentares como a clara do ovo, leite e cereais como trigo, aveia, cevada e arroz (Ganguly et al., 2019; Udenigwe & Mohan, 2014).

## 4.5 Cancro

O cancro é uma doença complexa e multifatorial, caracterizada por uma anomalia celular. Esta anomalia pode ser endógena ao organismo, como oxidações ou mutações genéticas, ou por causada por fatores exógenos, como a luz solar (cancro da pele), o tabaco (cancro do pulmão) e toxinas (cancro do fígado) (Crujeiras & de Lorenzo, 2020; Gottlieb et al., 2020). Estes fatores promovem alterações em genes e vias moleculares, provocando o crescimento e multiplicação descontrolada de células, com a capacidade de ignorar os sinais relacionados com a regulação do crescimento celular. Estas células podem adquirir capacidade para invadir e propagarem-se para outros tecidos (Gottlieb et al., 2020; Wiseman, 2019). Algumas das características desenvolvidas pelas células cancerígenas estão descritas na Figura 4.5.



**Figura 4.5** – Vias que permitem o desenvolvimento de células cancerígenas. [Adaptado de (Wiseman, 2019)]

O local/tipo de cancro pode relacionar-se com a idade, género, situação económica e localização geográfica. Cancros no pulmão, próstata, colón, estômago e fígado são maioritários nos homens, enquanto que na mama, colón, pulmão, tiróide e colo do útero são mais comuns entre a população feminina. Nas crianças o cancro com maior risco de desenvolvimento ocorre no sangue (Zare et al., 2020). Uma evidência que demonstra a plasticidade e influência ambiental no desenvolvimento de cancro é deslocação de uma população para uma região diferente do mundo, quando isto acontece, nas duas gerações seguintes, o padrão de cancro é alterado conforme os fatores ambientais da nova localização (Wiseman, 2019).

O cancro é a segunda causa de mortalidade após DCVs. A Organização Mundial da Saúde estima que até 2030, existirão 23,6 milhões de novos casos de cancro. Estima-se que apenas cerca de 5-10% dos cancros têm origem genética, sendo a maioria causada por fatores ambientais, (Rahman et al., 2020; Zare et al., 2020) e que 30-40% dos casos de cancro são evitáveis ao longo tempo através de uma dieta saudável e exercício físico regular (Braicu et al., 2017; Crujeiras & de Lorenzo, 2020; Sharma & Dwivedi, 2017).

Não existe um tratamento universal para o cancro devido à sua natureza heterogénea, mas existem quatro abordagens gerais aplicadas na medicina, a quimioterapia, radioterapia, imunoterapia e cirurgia, que podem ser aplicadas de forma isolada ou combinada. A cirurgia e radiação são considerados procedimentos de tratamento local, contudo a cirurgia pode deixar cicatriz e a radiação é prejudicial às células vivas. Embora a administração de drogas citotóxicas intravenosas na corrente sanguínea, normalmente conhecida como quimioterapia, seja um método comum de tratamento do cancro, existem reações adversas, como a resistência aos medicamentos e a atividade não direcionada de algumas drogas, que atacam outros locais do organismo. Assim, há muito interesse em desenvolver novos medicamentos ou métodos mais naturais que não tenham tantos efeitos adversos (Zare et al., 2020).

Os compostos bioativos presentes nos alimentos são capazes de atingir várias das vias alteradas, interferindo durante fase inicial, mas também durante as etapas carcinogénicas mais tardias (Braicu et al., 2017). Os mecanismos anticancerígenos dos compostos bioativos são diversos, mas geralmente incluem uma combinação de possibilidades, como efeitos antioxidantes, aumento da atividade de enzimática (desintoxicação), manutenção e reparação do DNA, aumento da apoptose de células neoplásicas e diminuição da proliferação celular (Gul et al., 2016). A estratégia de quimioprevenção é uma disciplina em rápido crescimento, concentrada na descoberta e implementação de produtos químicos/biológicos naturais e/ou sintéticos, que podem bloquear, atrasar ou reverter a carcinogénese (Braicu et al., 2017).



## Quimioprevenção

A quimioprevenção é baseada na ideia de que várias vias de sinalização e eventos associados ao desenvolvimento do cancro podem ser direcionadas para uma intervenção terapêutica. Existem duas categorias de agentes quimiopreventivos, os agentes bloqueadores, que inibem agentes de iniciação e os supressores de tumor, que suprimem a transformação neoplásica de células em estados mais avançados, existem alguns agentes que exibem as duas funções. A quimioprevenção pode ser executada em três níveis - primário, secundário e terciário. A quimioprevenção primária envolve a administração de agentes a indivíduos saudáveis ou com risco de desenvolvimento, a secundária concentra-se na administração de agentes a pacientes com lesões pré-malignas, e a terciária envolve a administração de agentes em indivíduos recuperados, mas com risco de reaparecimento. O objetivo de todas as formas de quimioprevenção são reduzir a carga de indivíduos com cancro no sistema de saúde (Rather & Bhagat, 2019).

Uma das moléculas mais discutidas devido à sua atividade anticancerígena é o sulfurofano, capaz de atuar em várias vias celulares. Este composto exerce os seus efeitos através da inibição de enzimas de metabolização de fase I (principalmente os citocromos P450), da ativação de enzimas de desintoxicação da fase II e da supressão de respostas pró-inflamatórias. Também provoca alterações epigenéticas que promovem a transcrição de fatores que induzem a paragem do ciclo celular e apoptose, como P21 e ciclina D1 (Kamal et al., 2020; Mokhtari et al., 2018). O sulfurofano ainda pode atuar como um regulador negativo de metiltransferases do DNA, através da expressão de miRNAs. O sulfurofano trabalha sinergeticamente ao ser combinado com outros compostos quimiopreventivos, nomeadamente com o galato de epigallocatequina (Royston & Tollefsbol, 2015).

Os polifenóis não digeríveis são capazes de atuar como prebióticos, deslocando o microbioma para favorecer multiplicação da flora intestinal. Atuando como probióticos, os microrganismos intestinais são capazes de degradar os polifenóis com produção de metabolitos fenólicos simples. Estes metabolitos fenólicos são potentes na reprogramação do epigenoma, influenciando enzimas chave (por exemplo, metiltransferases, aciltransferases e fosfotransferases) envolvidas na metilação de DNA e metilação de histonas, acetilação, fosforilação e biotinilação, sendo assim capazes de ligar ou desligar a expressão genética. Os probióticos também contribuem para a redução do risco de cancro, minimizando a exposição do cólon a cancerígenos e toxinas (Thilakarathna et al., 2018).

A terapia de combinação com dois ou mais agentes terapêuticos, cada um tendo um mecanismo de ação distinto, é preferível ao tratamento com um único agente. As terapias de combinação resultam em sinergismo e oferecem uma potencial solução para a heterogeneidade do tumor e resistência aos medicamentos (Kamal et al., 2020).

## Capítulo 5 – Conclusões

*“Leave your drugs in the chemist's pot if you can heal the patient with food”- Hyppocrates*

Numa altura em que o número de indivíduos com doenças não transmissíveis está constantemente a aumentar, é necessária a procura de tratamentos e de formas de prevenir este aumento. O uso de alimentos para efeitos medicinais não é recente, no entanto só com o avanço da tecnologia é que foi possível a compreensão dos mecanismos de ação.

Esta dissertação foi desenvolvida com o objetivo de melhor conhecer as várias propriedades que os alimentos naturalmente têm e a sua possível aplicação no tratamento de doenças. Na dissertação o principal mecanismo de ação discutido foi a influência dos componentes bioativos na expressão de genes relacionados com as doenças em questão.

Dos componentes analisados, os que frequentemente são referidos na literatura como benéficos e estão associados à redução do risco de aparecimento de doenças são os polifenóis com a sua atividade antioxidante, nomeadamente o resveratrol, que tem um amplo mecanismo de ação e tem um impacto positivo nas mais variadas doenças. Os compostos orgânicos sulfurados também constam num elevado número de artigos, principalmente o sulfurofano no combate contra o cancro. Outro tema que constantemente aparece associado à prevenção de doenças é a microflora e a sua manipulação com componentes bioativos (probióticos e prebióticos).

Foi demonstrado que alguns alimentos têm uma ação benéfica na saúde através da alteração da expressão genética, seja inibindo genes que auxiliam o desenvolvimento de doenças ou promovendo a ação de mecanismos de reparação. O tipo de interação que o componente bioativo tem com o DNA depende da sua fisiologia e propriedades, diferentes componentes agem de maneira distinta, podendo servir como sinais dietéticos e cofatores ou provocar alterações epigenéticas. Verificou-se ainda que as OMICs são excelentes ferramentas para controlar o estado de saúde de um indivíduo e como métodos de pesquisa para verificar o efeito dos compostos/nutrientes no metabolismo.

Ainda há muito a descobrir sobre a influência dos alimentos no organismo. Apesar de se conhecerem alguns genes envolvidos no desenvolvimento das doenças, a verdade, é que este conhecimento ainda é muito superficial. A compreensão dos mecanismos de interação entre nutriente-gene ainda é muito pouca, principalmente devido à quantidade de genes e componentes bioativos existentes.

Assim, podemos concluir que os alimentos funcionais são um grande passo tanto na nutrição como na medicina. Mesmo que os alimentos funcionais não substituam formas de tratamento da medicina moderna, sem dúvida que devem ser usados como um método auxiliar na luta contra o desenvolvimento de doenças. Apesar de se compreender algumas interações nutriente-gene, são necessários alguns avanços tecnológicos, dado que conhecemos tão pouco do nosso genoma e que as doenças são tão complexas e envolvem a ação de diferentes genes.



## Bibliografia

- Abuajah, C. I., Ogbonna, A. C., & Osuji, C. M. (2015). Functional components and medicinal properties of food: a review. *Journal of Food Science and Technology*, 52(5), 2522–2529. <https://doi.org/10.1007/s13197-014-1396-5>
- Adadi, P., Barakova, N. V., Muravyov, K. Y., & Krivoschapkina, E. F. (2019). Designing selenium functional foods and beverages: A review. *Food Research International*, 120, 708–725. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.11.029>
- Aghajanpour, M., Nazer, M. R., Obeidavi, Z., Akbari, M., Ezati, P., & Kor, N. M. (2017). Functional foods and their role in cancer prevention and health promotion: A comprehensive review. *American Journal of Cancer Research*, 7(4), 740–769.
- Aguiar, L. M., Geraldi, M. V., Betim Cazarin, C. B., & Junior, M. R. M. (2019). Functional Food Consumption and Its Physiological Effects. In M. R. S. Campos (Ed.), *Bioactive Compounds: Health Benefits and Potential Applications* (1st ed., pp. 205–225). Woodhead Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814774-0.00011-6>
- Alam, I., Ali, F., Zeb, F., Almajwal, A., Fatima, S., & Wu, X. (2019). Relationship of nutrigenomics and aging: Involvement of DNA methylation. *Journal of Nutrition and Intermediary Metabolism*, 16, 100098. <https://doi.org/10.1016/j.jnim.2019.100098>
- Alissa, E. M., & Ferns, G. A. (2017). Dietary fruits and vegetables and cardiovascular diseases risk. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(9), 1950–1962. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1040487>
- Alkhatib, A., & Tuomilehto, J. (2018). Lifestyle diabetes prevention. In Huhtaniemi, I. & Martini, L. (Eds.), *Encyclopedia of Endocrine Diseases* (2nd ed., vol. 1, pp. 148–149). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.64358-1>
- Amengual, J. (2019). Bioactive properties of carotenoids in human health. *Nutrients*, 11(10), 2388. <https://doi.org/10.3390/nu11102388>
- Annunziata, A., Vecchio, R., & Kraus, A. (2016). Factors affecting parents' choices of functional foods targeted for children. *International Journal of Consumer Studies*, 40(5), 527–535. <https://doi.org/10.1111/ijcs.12297>
- Aparicio-Soto, M., Sánchez-Hidalgo, M., Rosillo, M. Á., Castejón, M. L., & Alarcón-De-La-Lastra, C. (2016). Extra virgin olive oil: A key functional food for prevention of immune-inflammatory diseases. *Food and Function*, 7(11), 4492–4505. <https://doi.org/10.1039/c6fo01094f>
- Aragonès, G., Ardid-Ruiz, A., Ibars, M., Suárez, M., & Bladé, C. (2016). Modulation of leptin resistance by food compounds. *Molecular Nutrition & Food Research*, 60(8), 1789–1803. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500964>
- Araujo, T. R., Freitas, I. N., Vettorazzi, J. F., Batista, T. M., Santos-Silva, J. C., Bonfleur, M. L., Balbo, S. L., Boschero, A. C., Carneiro, E. M., & Ribeiro, R. A. (2017). Benefits of l-alanine or l-arginine supplementation against adiposity and glucose intolerance in monosodium glutamate-induced obesity. *European Journal of Nutrition*, 56(6), 2069–2080. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1245-6>
- Aune, D., Keum, N., Giovannucci, E., Fadnes, L. T., Boffetta, P., Greenwood, D. C., Tonstad, S., Vatten, L. J., Riboli, E., & Norat, T. (2016). Whole grain consumption and risk of

- cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ (Online)*, 353(8062), e2716. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2716>
- Bayes-Genis, A., Liu, P. P., Lanfear, D. E., de Boer, R. A., González, A., Thum, T., Emdin, M., & Januzzi, J. L. (2020). Omics phenotyping in heart failure: the next frontier. *European Heart Journal*, 41(36), 3477–3484. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa270>
- Bechthold, A., Boeing, H., Schwedhelm, C., Hoffmann, G., Knüppel, S., Iqbal, K., De Henauw, S., Michels, N., Devleesschauwer, B., Schlesinger, S., & Schwingshackl, L. (2019). Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(7), 1071–1090. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1392288>
- Beckett, E. L., Yates, Z., Veysey, M., Duesing, K., & Lucock, M. (2014). The role of vitamins and minerals in modulating the expression of microRNA. *Nutrition Research Reviews*, 27(1), 94–106. <https://doi.org/10.1017/S0954422414000043>
- Belščak-Cvitanović, A., Durgo, K., Huđek, A., Bačun-Družina, V., & Komes, D. (2018). Overview of polyphenols and their properties. In C. M. Galanakis (Ed.), *Polyphenols: Properties, Recovery, and Applications* (1st ed., pp. 3–44). Woodhead Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813572-3.00001-4>
- Blüher, M. (2019). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(5), 288–298. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
- Bogue, J., Collins, O., & Troy, A. J. (2016). Market analysis and concept development of functional foods. In D. Bagchi & S. Nair (Eds.), *Developing New Functional Food and Nutraceutical Products* (1st ed., pp. 29–45). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802780-6.00002-X>
- Bordoni, L., & Gabbianelli, R. (2019). Primers on nutrigenetics and nutri(epi)genomics: Origins and development of precision nutrition. *Biochimie*, 160, 156–171. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.03.006>
- Braconi, D., Bernardini, G., Millucci, L., & Santucci, A. (2018). Foodomics for human health: current status and perspectives. *Expert Review of Proteomics*, 15(2), 153–164. <https://doi.org/10.1080/14789450.2018.1421072>
- Braicu, C., Mehterov, N., Vladimirov, B., Sarafian, V., Nabavi, S. M., Atanasov, A. G., & Berindan-Neagoe, I. (2017). Nutrigenomics in cancer: Revisiting the effects of natural compounds. *Seminars in Cancer Biology*, 46, 84–106. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.06.011>
- Brawerman, G. M., Kereliuk, S. M., Brar, N., Cole, L. K., Seshadri, N., Pereira, T. J., Xiang, B., Hunt, K. L., Fonseca, M. A., Hatch, G. M., Doucette, C. A., & Dolinsky, V. W. (2019). Maternal resveratrol administration protects against gestational diabetes-induced glucose intolerance and islet dysfunction in the rat offspring. *Journal of Physiology*, 597(16), 4175–4192. <https://doi.org/10.1113/JP278082>
- Busso, D., Santander, N., Salas-Pérez, F., & Santos, J. L. (2019). Nutrients and gene expression in development. In R. Caterina, J. A. Martinez, & M. Kohlmeier (Eds.), *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics: Fundamentals of Individualized Nutrition* (1st ed., pp. 423–430). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804572-5.00057-4>

- Călinoiu, L. F., & Vodnar, D. C. (2018). Whole grains and phenolic acids: A review on bioactivity, functionality, health benefits and bioavailability. *Nutrients*, 10(11), 1615. <https://doi.org/10.3390/nu10111615>
- Camp, K. M., & Trujillo, E. (2014). Position of the Academy Nutrition and Dietetics: Nutritional Genomics. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 114(2), 299–312. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2013.12.001>
- Cao, S. Y., Zhao, C. N., Xu, X. Y., Tang, G. Y., Corke, H., Gan, R. Y., & Li, H. Bin. (2019). Dietary plants, gut microbiota, and obesity: Effects and mechanisms. *Trends in Food Science and Technology*, 92, 194–204. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.08.004>
- Carvalho, M. D. G. de S., Bellini, J. D. S., Amaral, J. L. C., Morais, L. C., Alves, L. R. de C., Carvalho Filho, C. G., Pereira, F. H., Oliveira, F. L., Garcia, E. K. I., & Garcia, J. A. D. (2020). Sabugueiro, alho e gengibre: antivirais e/ou imunoestimulante? *Research, Society and Development*, 9(9), e09996158. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i9.6158>
- Castro, M. D. L. de, & Quiles-Zafra, R. (2020). Lipidomics: An omics discipline with a key role in nutrition. *Talanta*, 219, 121197. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121197>
- Chatterjee, S., Khunti, K., & Davies, M. J. (2017). Type 2 diabetes. *The Lancet*, 389(10085), 2239–2251. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30058-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2)
- Chaudhary, N., Kumar, V., Sangwan, P., Pant, N. C., Saxena, A., Joshi, S., & Yadav, A. N. (2021). Personalized Nutrition and -Omics. In A. Cifuentes (Ed.), *Comprehensive Foodomics* (1st ed., vol. 3, pp. 495–507). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.22880-1>
- Cianciosi, D., Forbes-Hernández, T. Y., Afrin, S., Gasparrini, M., Reboredo-Rodriguez, P., Manna, P. P., Zhang, J., Lamas, L. B., Flórez, S. M., Toyos, P. A., Quiles, J. L., Giampieri, F., & Battino, M. (2018). Phenolic compounds in honey and their associated health benefits: A review. *Molecules*, 23(9), 2322. <https://doi.org/10.3390/molecules23092322>
- Cicero, A. F. G., Fogacci, F., & Colletti, A. (2017). Food and plant bioactives for reducing cardiometabolic disease risk: An evidence based approach. *Food and Function*, 8(6), 2076–2088. <https://doi.org/10.1039/c7fo00178a>
- Collado-González, J., Grosso, C., Valentão, P., Andrade, P. B., Ferreres, F., Durand, T., Guy, A., Galano, J. M., Torrecillas, A., & Gil-Izquierdo, Á. (2017). Inhibition of  $\alpha$ -glucosidase and  $\alpha$ -amylase by Spanish extra virgin olive oils: The involvement of bioactive compounds other than oleuropein and hydroxytyrosol. *Food Chemistry*, 235, 298–307. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.04.171>
- Comissão Europeia (2006). Regulamento (CE) N.º 1924/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de Dezembro de 2006 relativo às alegações nutricionais e de saúde sobre os alimentos. Jornal Oficial da União Europeia, L404/9-25.
- Comissão Europeia (2019). *EU Register of nutrition and health claims made on foods*. [https://ec.europa.eu/food/safety/labelling\\_nutrition/claims/register/public/?event=search](https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=search)
- Cooper, R. (2015). Re-discovering ancient wheat varieties as functional foods. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 5(3), 138–143. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2015.02.004>
- Cridge, A. G., Leask, M. P., Duncan, E. J., & Dearden, P. K. (2015). What do studies of insect polyphenisms tell us about nutritionally-triggered epigenomic changes and their

- consequences? *Nutrients*, 7(3), 1787–1797. <https://doi.org/10.3390/nu7031787>
- Cropley, J. E., Suter, C. M., Beckman, K. B., & Martin, D. I. K. (2006). Germ-line epigenetic modification of the murine Avy allele by nutritional supplementation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(46), 17308–17312. <https://doi.org/10.1073/pnas.0607090103>
- Crujeiras, A. B., & de Lorenzo, D. (2020). Nutrients and Gene Expression in Cancer. In J. A. M. and M. K. Raffaele DE Caterina (Ed.), *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics* (1st ed., pp. 483–488). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804572-5.00063-X>
- Dahl, W. J., & Stewart, M. L. (2015). Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Health Implications of Dietary Fiber. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115(11), 1861–1870. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.09.003>
- Dayib, M., Larson, J., & Slavin, J. (2020). Dietary fibers reduce obesity-related disorders: mechanisms of action. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 23(6), 445–450. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000696>
- DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., Hu, F. B., Kahn, C. R., Raz, I., Shulman, G. I., Simonson, D. C., Testa, M. A., & Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 1–22. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>
- Dey, G., & Sireswar, S. (2019). Emerging functional beverages: Fruit wines and transgenic wines. In A. M. Grumezescu & A. M. Holban (Eds.), *Alcoholic Beverages*. (1st ed., vol. 7, pp. 471–514). Woodhead Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815269-0.00014-3>
- Díaz, L. D., Fernández-Ruiz, V., & Cámara, M. (2020). An international regulatory review of food health-related claims in functional food products labeling. *Journal of Functional Foods*, 68(March), 103896. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103896>
- EFSA. (2016). *Scientific and technical guidance for the preparation and presentation of a health claim application*. <https://www.efsa.europa.eu/%0Aen/efsajournal/pub/4680>
- Eggersdorfer, M., & Wyss, A. (2018). Carotenoids in human nutrition and health. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 652, 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.06.001>
- Emon, J. M. Van. (2020). Omics in fruit nutrition: Concepts and application. In A. K. Srivastava & C. Hu (Eds.), *Fruit Crops* (1st ed., pp. 121–130). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-818732-6.00010-1>
- Engelen, L., Bossuyt, J., Ferreira, I., Van Bortel, L. M., Reesink, K. D., Segers, P., Stehouwer, C. D., Laurent, S., & Boutouyrie, P. (2015). Reference values for local arterial stiffness. Part A: Carotid artery. *Journal of Hypertension*, 33(10), 1981–1996. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000654>
- Eraslan, G., Avsec, Ž., Gagneur, J., & Theis, F. J. (2019). Deep learning: new computational modelling techniques for genomics. *Nature Reviews Genetics*, 20(7), 389–403. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0122-6>
- Fernandes, S. S., Coelho, M. S., & Salas-Mellado, M. de las M. (2019). Bioactive Compounds as Ingredients of Functional Foods: Polyphenols, Carotenoids, Peptides From Animal and Plant Sources New. In M. R. S. Campos (Ed.), *Bioactive Compounds: Health Benefits and Potential Applications* (1st ed., pp. 129–142). Woodhead Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0->

12-814774-0.00007-4

- Franco, L. P., Morais, C. C., & Cominetti, C. (2016). Normal-weight obesity syndrome: Diagnosis, prevalence, and clinical implications. *Nutrition Reviews*, 74(9), 558–570. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw019>
- Fusco, V., Chieffi, D., Fanelli, F., Logrieco, A. F., Cho, G. S., Kabisch, J., Böhnlein, C., & Franz, C. M. A. P. (2020). Microbial quality and safety of milk and milk products in the 21st century. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 19(4), 2013–2049. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12568>
- Ganguly, A., Sharma, K., & Majumder, K. (2019). Food-derived bioactive peptides and their role in ameliorating hypertension and associated cardiovascular diseases. In F. Toldrá (Ed.), *Advances in Food and Nutrition Research* (1st ed., vol. 89, pp. 165–207). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2019.04.001>
- Giovinazzo, G., & Grieco, F. (2015). Functional Properties of Grape and Wine Polyphenols. *Plant Foods for Human Nutrition*, 70(4), 454–462. <https://doi.org/10.1007/s11130-015-0518-1>
- Giovinazzo, G., & Grieco, F. (2019). Tapping Into Health: Wine as Functional Beverage. In A. M. Grumezescu & A. M. Holban (Eds.), *Alcoholic Beverages* (1st ed., vol. 7, pp. 279–302). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815269-0.00009-X>
- Gisterå, A., & Hansson, G. K. (2017). The immunology of atherosclerosis. *Nature Reviews Nephrology*, 13(6), 368–380. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.51>
- Gong, L., Feng, D., Wang, T., Ren, Y., Liu, Y., & Wang, J. (2020). Inhibitors of  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase: Potential linkage for whole cereal foods on prevention of hyperglycemia. *Food Science and Nutrition*, 8(12), 1–18. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1987>
- González- Sarrias, A., Tomás- Barberán, F. A., & García- Villalba, R. (2020). Structural Diversity of Polyphenols and Distribution in Foods. In F. A. Tomás- Barberán, A. González- Sarrias, & R. García- Villalba (Eds.), *Dietary Polyphenols: Their Metabolism and Health Effects* (1st ed., pp. 1–29). John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/9781119563754.ch1>
- Görman, U., Ahlgren, J., & Nordström, K. (2020). Ethical Considerations in Nutrigenetics and Nutrigenomics. In R. Caterina, J. A. Martinez, & M. Kohlmeier (Eds.), *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics: Fundamentals of Individualized Nutrition* (1st ed., pp. 543–548). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804572-5.00072-0>
- Gottlieb, M. G. V., Junges, V. M., Closs, V. E., & Seibel, R. (2020). Nutrigenomics and functional food: Implications for cancer prevention and treatment. In Y. Kabir (Ed.), *Functional Foods in Cancer Prevention and Therapy* (1st ed., pp. 359–386). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-816151-7.00018-1>
- Gross, B., Pawlak, M., Lefebvre, P., & Staels, B. (2017). PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(1), 36–49. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.135>
- Guasch-Ferre, M., Bhupathiraju, S. N., & Hu, F. B. (2018). Use of metabolomics in improving assessment of dietary intake. *Clinical Chemistry*, 64(1), 82–98. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.272344>
- Gul, K., Singh, A. K., & Jabeen, R. (2016). Nutraceuticals and Functional Foods: The Foods for the Future World. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 56(16), 2617–2627.

<https://doi.org/10.1080/10408398.2014.903384>

- Handelsman, Y., & Shapiro, M. D. (2017). Triglycerides, atherosclerosis, and cardiovascular outcome studies: Focus on omega-3 fatty acids. *Endocrine Practice*, 23(1), 100–112. <https://doi.org/10.4158/EP161445.RA>
- Haro, D., Marrero, P. F., & Relat, J. (2019). Nutritional regulation of gene expression: Carbohydrate-, fat-and amino acid-dependent modulation of transcriptional activity. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6), 1386. <https://doi.org/10.3390/ijms20061386>
- Heianza, Y., & Qi, L. (2017). Genetics and diabetes. In A. M. Coulston, C. J. Boushey, M. G. Ferruzzi, & L. M. Delahant (Eds.), *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease* (4th ed., pp. 659–675). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802928-2.00029-1>
- Higgins, L. M., & Llanos, E. (2015). A healthy indulgence? Wine consumers and the health benefits of wine. *Wine Economics and Policy*, 4(1), 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.wep.2015.01.001>
- Janani, C., & Ranjitha Kumari, B. D. (2015). PPAR gamma gene - A review. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 9(1), 46–50. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2014.09.015>
- Janssens, A. C. J. W., Bunnik, E. M., Burke, W., & Schermer, M. H. N. (2017). Uninformed consent in nutrigenomic research. *European Journal of Human Genetics*, 25(7), 789–790. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2017.63>
- Joffe, Y. T., & Houghton, C. A. (2016). A Novel Approach to the Nutrigenetics and Nutrigenomics of Obesity and Weight Management. *Current Oncology Reports*, 18(7), 16–22. <https://doi.org/10.1007/s11912-016-0529-6>
- Kalea, A. Z., Drosatos, K., & Buxton, J. L. (2018). Nutriepigenetics and cardiovascular disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 21(4), 252–259. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000477>
- Kamal, M. M., Akter, S., Lin, C. N., & Nazzal, S. (2020). Sulforaphane as an anticancer molecule: mechanisms of action, synergistic effects, enhancement of drug safety, and delivery systems. *Archives of Pharmacal Research*, 43(4), 371–384. <https://doi.org/10.1007/s12272-020-01225-2>
- Kaput, J., Noble, J., Hatipoglu, B., Kohrs, K., Dawson, K., & Bartholomew, A. (2007). Application of nutrigenomic concepts to Type 2 diabetes mellitus. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 17(2), 89–103. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2006.11.006>
- Karelakis, C., Zevgitis, P., Galanopoulos, K., & Mattas, K. (2020). Consumer Trends and Attitudes to Functional Foods. *Journal of International Food and Agribusiness Marketing*, 32(3), 266–294. <https://doi.org/10.1080/08974438.2019.1599760>
- Katdare, A., Thakkar, S., Dhepale, S., Khunt, D., & Misra, M. (2019). Fatty acids as essential adjuvants to treat various ailments and their role in drug delivery: A review. *Nutrition*, 65, 138–157. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.03.008>
- Kateel, R., Adhikari, P., Augustine, A. J., & Ullal, S. (2016). Topical honey for the treatment of diabetic foot ulcer: A systematic review. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 24, 130–133. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2016.06.003>

- Kato, M., Nishikawa, S., Ikehata, A., Tani, T., Takahashi, T., Imaizumi, A., & Tsuda, T. (2016). Curcumin improves glucose tolerance via stimulation of glucagon-like peptide-1 secretion. *Molecular Nutrition & Food Research*, 61(3), 1600471. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600471>
- Kennedy, D. O. (2016). B vitamins and the brain: Mechanisms, dose and efficacy—A review. *Nutrients*, 8(2), 68–97. <https://doi.org/10.3390/nu8020068>
- Kloubert, V., & Rink, L. (2015). Zinc as a micronutrient and its preventive role of oxidative damage in cells. *Food and Function*, 6(10), 3195–3204. <https://doi.org/10.1039/c5fo00630a>
- Kraus, A., Annunziata, A., & Vecchio, R. (2017). Sociodemographic Factors Differentiating the Consumer and the Motivations for Functional Food Consumption. *Journal of the American College of Nutrition*, 36(2), 116–126. <https://doi.org/10.1080/07315724.2016.1228489>
- Kulczynski, B., & Gramza-Michałowska, A. (2019). The Profile of Carotenoids and Other Bioactive Molecules in Various Pumpkin Fruits (*Cucurbita maxima* Duchesne) Cultivars. *Molecules*, 24, 3212. <https://doi.org/10.3390/molecules24183212>
- Kwon, E. Y., & Choi, M. S. (2020). Polyphenols and nutrigenetic/nutrigenomic associations with obesity-related metabolic diseases. In R. Caterina, J. A. Martinez, & M. Kohlmeier (Eds.), *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics: Fundamentals of Individualized Nutrition* (pp. 327–334). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804572-5.00044-6>
- Liu, M., Hu, B., Zhang, H., Zhang, Y., Wang, L., Qian, H., & Qi, X. (2017). Inhibition study of red rice polyphenols on pancreatic  $\alpha$ -amylase activity by kinetic analysis and molecular docking. *Journal of Cereal Science*, 76, 186–192. <https://doi.org/10.1016/j.jcs.2017.04.011>
- Lucini, L., Marti-Quijal, F. J., Barba, F. J., Rocchetti, G., Quilez, F., Cuesta, L., Denoya, G. I., Vieira, P., Pinto, C. A., & Saraiva, J. A. (2020). Nutrigenomics and public health. In F. J. Barba, P. Putnik, & D. B. Kovačević (Eds.), *Agri-Food Industry Strategies for Healthy Diets and Sustainability* (1st ed., pp. 219–233). Academic Press. <https://doi.org/10.1201/b15369-26>
- Makki, K., Deehan, E. C., Walter, J., & Bäckhed, F. (2018). The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host and Microbe*, 23(6), 705–715. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.012>
- Malongane, F., McGaw, L. J., & Mudau, F. N. (2017). The synergistic potential of various teas, herbs and therapeutic drugs in health improvement: a review. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 97(14), 4679–4689. <https://doi.org/10.1002/jsfa.8472>
- Marangoni, F., Pellegrino, L., Verduci, E., Ghiselli, A., Bernabei, R., Calvani, R., Cetin, I., Giampietro, M., Perticone, F., Piretta, L., Giacco, R., La Vecchia, C., Brandi, M. L., Ballardini, D., Banderali, G., Bellentani, S., Canzone, G., Cricelli, C., Faggiano, P., Ferrara, N., Flachi, E., Gonnelli, S., Macca, C., Magni, P., Marelli, G., Marrocco, W., Miniello, V. L., Origo, C., Pietrantonio, F., Silvestri, P., Stella, R., Strazzullo, P., Troiano, E. & Poli, A. (2018). Cow's Milk Consumption and Health: A Health Professional's Guide. *Journal of the American College of Nutrition*, 38(3), 197–208. <https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1491016>
- Marcum, J. A. (2020). Nutrigenetics/Nutrigenomics, Personalized Nutrition, and Precision Healthcare. *Current Nutrition Reports*, 9(4), 338–345. <https://doi.org/10.1007/s13668-020-00327-z>
- Martín-Hernández, R., Reglero, G., & Dávalos, A. (2018). Data mining of nutrigenomics experiments: Identification of a cancer protective gene signature. *Journal of Functional*

- Foods*, 42, 380–386. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.01.021>
- Mason, R. P., Libby, P., & Bhatt, D. L. (2020). Emerging Mechanisms of Cardiovascular Protection for the Omega-3 Fatty Acid Eicosapentaenoic Acid. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 40(5), 1135–1147. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313286>
- Massaro, M., Scoditti, E., Calabriso, N., Carluccio, M. A., Hugenholtz, P., & Caterina, R. (2019). Nutrients and Gene Expression in Cardiovascular Disease. In R. Caterina, J. A. Martinez, & M. Kohlmeier (Eds.), *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics: Fundamentals of Individualized Nutrition* (1st ed., pp. 469–481). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804572-5.00062-8>
- Miekus, N., Marszałek, K., Podlacha, M., Iqbal, A., Puchalski, C., & Swiergiel, A. H. (2020). Health Benefits of Plant-Derived Sulfur Compounds, Glucosinolates, and Organosulfur Compounds. *Molecules*, 25(17), 3804–3826. <https://doi.org/10.3390/molecules25173804>
- Milani, A., Basirnejad, M., Shahbazi, S., & Bolhassani, A. (2017). Carotenoids: biochemistry, pharmacology and treatment. *British Journal of Pharmacology*, 174(11), 1290–1324. <https://doi.org/10.1111/bph.13625>
- Mokhtari, R. B., Baluch, N., Homayouni, T. S., Morgatskaya, E., Kumar, S., Kazemi, P., & Yeger, H. (2018). The role of Sulforaphane in cancer chemoprevention and health benefits: a mini-review. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 12(1), 91–101. <https://doi.org/10.1007/s12079-017-0401-y>
- Montserrat-de la Paz, S., Pérez-Pérez, A., Vilariño-García, T., Jiménez-Cortegana, C., Muriana, F. J. G., Millán-Linares, M. C., & Sánchez-Margalet, V. (2020). Nutritional modulation of leptin expression and leptin action in obesity and obesity-associated complications. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 89, 108561. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108561>
- Natarajan, T. D., Ramasamy, J. R., & Palanisamy, K. (2019). Nutraceutical potentials of synergic foods: A systematic review. *Journal of Ethnic Foods*, 6(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s42779-019-0033-3>
- Newman, A., & Arshad, M. (2020). The Role of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in Combating Multidrug - Resistant Organisms. *Clinical Therapeutics*, 42(9), 1637–1648. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.06.011>
- Newsholme, P., Cruzat, V., Arfuso, F., & Keane, K. (2014). Nutrient regulation of insulin secretion and action. *Journal of Endocrinology*, 221(3), 105–120. <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0616>
- Noerman, S., Kolehmainen, M., & Hanhineva, K. (2020). Profiling of Endogenous and Gut Microbial Metabolites to Indicate Metabotype-Specific Dietary Responses: A Systematic Review. *Advances in Nutrition*, 11(5), 1237–1254. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa031>
- Pakiet, A., Kobiela, J., Stepnowski, P., Sledzinski, T., & Mika, A. (2019). Changes in lipids composition and metabolism in colorectal cancer: A review. *Lipids in Health and Disease*, 18(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-0977-8>
- Papuc, C., Goran, G. V., Predescu, C. N., Nicorescu, V., & Stefan, G. (2017). Plant Polyphenols as Antioxidant and Antibacterial Agents for Shelf-Life Extension of Meat and Meat Products: Classification, Structures, Sources, and Action Mechanisms. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 16(6), 1243–1268. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12298>
- Peña-Romero, A. C., Navas-Carrillo, D., Marín, F., & Orenes-Piñero, E. (2018). The future of



- nutrition: Nutrigenomics and nutrigenetics in obesity and cardiovascular diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58(17), 3030–3041. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1349731>
- Peregrin, T. (2001). The New Frontier of Nutrition Science. *Journal of the American Dietetic Association*, 101(11), 1306. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(01\)00309-1](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(01)00309-1)
- Phan, H. T. T., Yoda, T., Chahal, B., Morita, M., Takagi, M., & Vestergaard, M. C. (2014). Structure-dependent interactions of polyphenols with a biomimetic membrane system. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1838(10), 2670–2677.
- Picó, C., Serra, F., Rodríguez, A. M., Keijer, J., & Palou, A. (2019). Biomarkers of nutrition and health: New tools for new approaches. *Nutrients*, 11(5), 1092. <https://doi.org/10.3390/nu11051092>
- Plasek, B., Lakner, Z., Kasza, G., & Temesi, Á. (2020). Consumer evaluation of the role of functional food products in disease prevention and the characteristics of target groups. *Nutrients*, 12(1), 69. <https://doi.org/10.3390/nu12010069>
- Polidori, M. C., & Schulz, R. J. (2014). Nutritional contributions to dementia prevention: Main issues on antioxidant micronutrients. *Genes and Nutrition*, 9(2), 382. <https://doi.org/10.1007/s12263-013-0382-2>
- Poojary, M. M., Putnik, P., Bursać Kovačević, D., Barba, F. J., Lorenzo, J. M., Dias, D. A., & Shpigelman, A. (2017). Stability and extraction of bioactive sulfur compounds from Allium genus processed by traditional and innovative technologies. *Journal of Food Composition and Analysis*, 61, 28–39. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2017.04.007>
- Poswal, F. S., Russell, G., Mackonochie, M., MacLennan, E., Adukwu, E. C., & Rolfe, V. (2019). Herbal Teas and their Health Benefits: A Scoping Review. *Plant Foods for Human Nutrition*, 74(3), 266–276. <https://doi.org/10.1007/s11130-019-00750-w>
- Prentki, M., Peyot, M. L., Masiello, P., & Murthy Madiraju, S. R. (2020). Nutrient-induced metabolic stress, adaptation, detoxification, and toxicity in the pancreatic  $\beta$ -cell. *Diabetes*, 69(3), 279–290. <https://doi.org/10.2337/dbi19-0014>
- PubMed. (2020). *Pesquisa do termo “Nutrigenomics”*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=nutrigenomic&filter=years.2001-2020>
- Quigley, E. M. M. (2019). Prebiotics and Probiotics in Digestive Health. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(2), 333–344. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.09.028>
- Raffa, D., Maggio, B., Raimondi, M. V., Plescia, F., & Daidone, G. (2017). Recent discoveries of anticancer flavonoids. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 142, 213–228. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.034>
- Rahman, A., Chakraborty, S., & Kabir, Y. (2020). Harnessing personalized nutrigenomics for cancer prevention and treatment through diet-gene interaction. In Y. Kabir (Ed.), *Functional Foods in Cancer Prevention and Therapy* (1st ed., pp. 387–403). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-816151-7.00019-3>
- Ramirez, D. A., Locatelli, D. A., González, R. E., Cavagnaro, P. F., & Camargo, A. B. (2017). Analytical methods for bioactive sulfur compounds in Allium: An integrated review and future directions. *Journal of Food Composition and Analysis*, 61, 4–19. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2016.09.012>

- Rather, R. A., & Bhagat, M. (2019). Quercetin as an innovative therapeutic tool for cancer chemoprevention: Molecular mechanisms and implications in human health. *Cancer Medicine*, 2045–7634. <https://doi.org/10.1002/cam4.1411>
- Rawshani, A., Rawshani, A., Franzén, S., Eliasson, B., Svensson, A.-M., Miftaraj, M., McGuire, D. K., Sattar, N., Rosengren, A., & Gudbjörnsdóttir, S. (2017). Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 376(15), 1407–1418. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608664>
- Ray, N. B., Hilsabeck, K. D., Karagiannis, T. C., & McCord, D. E. (2018). Bioactive olive oil polyphenols in the promotion of health. In R. R. Watson, R. B. Singh, & T. Takahashi (Eds.), *The Role of Functional Food Security in Global Health* (1st ed., pp. 623–637). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813148-0.00036-0>
- Requena, M. C., González, C. N. A., Barragán, L. A. P., Correia, T., Esquivel, J. C. C., & Herrera, R. R. (2016). Functional and physico-chemical properties of six desert-sources of dietary fiber. *Food Bioscience*, 16, 26–31. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2016.08.001>
- Ribeiro, A. R., Altintzoglou, T., Mendes, J., Nunes, M. L., Dinis, M. T., & Dias, J. (2019). Farmed fish as a functional food: Perception of fish fortification and the influence of origin – Insights from Portugal. *Aquaculture*, 501, 22–31. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2018.11.002>
- Ríos, J., Francini, F., & Schinella, G. (2015). Natural Products for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Planta Medica*, 81(12/13), 975–994. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1546131>
- Riscuta, G. (2016). Nutrigenomics at the interface of aging, lifespan, and cancer prevention. *Journal of Nutrition*, 146(10), 1931–1939. <https://doi.org/10.3945/jn.116.235119>
- Riyaphan, J., Jhong, C. H., Lin, S. R., Chang, C. H., Tsai, M. J., Lee, D. N., Sung, P. J., Leong, M. K., & Weng, C. F. (2018). Hypoglycemic efficacy of docking selected natural compounds against  $\alpha$ -glucosidase and  $\alpha$ -amylase. *Molecules*, 23(9), 2260. <https://doi.org/10.3390/molecules23092260>
- Rogers, Y. H., & Zhang, C. (2016). Genomic Technologies in Medicine and Health: Past, Present, and Future. In H. Kumar & S. Antonarakis (Eds.), *Medical and Health Genomics* (1st ed., pp. 15–28). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-420196-5.00002-2>
- Rosborg, I., & Kozisek, F. (2019). Macro-minerals at Optimum Concentrations – Protection Against Diseases. In I. Rosborg & F. Kozisek (Eds.), *Drinking Water Minerals and Mineral Balance* (2nd ed., pp. 33–61). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-18034-8\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-18034-8_3)
- Rouse, M., Younès, A., & Egan, J. M. (2014). Resveratrol and curcumin enhance pancreatic  $\beta$ -cell function by inhibiting phosphodiesterase activity. *Journal of Endocrinology*, 223(2), 107–117. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0335>
- Royston, K. J., & Tollefsbol, T. O. (2015). The Epigenetic Impact of Cruciferous Vegetables on Cancer Prevention. *Current Pharmacology Reports*, 1(1), 46–51. <https://doi.org/10.1007/s40495-014-0003-9>
- Ruhee, R. T., Roberts, L. A., Ma, S., & Suzuki, K. (2020). Organosulfur Compounds: A Review of Their Anti-inflammatory Effects in Human Health. *Frontiers in Nutrition*, 7(64), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00064>
- Said, M. A., Eppinga, R. N., Lipsic, E., Verweij, N., & van der Harst, P. (2018). Relationship of

- arterial stiffness index and pulse pressure with cardiovascular disease and mortality. *Journal of the American Heart Association*, 7(2), e007621. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007621>
- Sales, N. M. R., Pelegrini, P. B., & Goersch, M. C. (2014). Nutrigenomics: Definitions and Advances of This New Science. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 202759, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2014/202759>
- Scepankova, H., Saraiva, J. A., & Estevinho, L. M. (2017). Honey Health Benefits and Uses in Medicine. In J. M. Alvarez-Suarez (Ed.), *Bee Products - Chemical and Biological Properties* (1st ed., pp. 83–96). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-59689-1\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-59689-1_4)
- Scholz-Ahrens, K. E., Ahrens, F., & Barth, C. A. (2020). Nutritional and health attributes of milk and milk imitations. *European Journal of Nutrition*, 59(1), 19–34. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01936-3>
- Shahidi, F., & Ambigaipalan, P. (2015). Novel functional food ingredients from marine sources. *Current Opinion in Food Science*, 2, 123–129. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2014.12.009>
- Sharma, P., & Dwivedi, S. (2017). Nutrigenomics and Nutrigenetics: New Insight in Disease Prevention and Cure. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 32(4), 371–373. <https://doi.org/10.1007/s12291-017-0699-5>
- Silva, M. A., Alves, R. C., Costa, H. S., & Com-, E. (2020). Percepção e hábitos de consumo relativamente a alimentos funcionais. *Boletim Epidemiológico de Informações (insa)*, 9(26), 27–32.
- Simonetto, M., Infante, M., Sacco, R. L., Rundek, T., & Della-Morte, D. (2019). A Novel Anti-Inflammatory Role of Omega-3 PUFAs in Prevention and Treatment of Atherosclerosis and Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Nutrients*, 11(10), 2279. <https://doi.org/10.3390/nu11102279>
- Sivaprakasam, S., Prasad, P. D., & Singh, N. (2016). Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis. *Pharmacology and Therapeutics*, 164, 144–151. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.04.007>
- Soliman, G. A. (2019). Dietary Fiber, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease. *Nutrients*, 11(5), 1155. <https://doi.org/10.3390/nu11051155>
- Song, D., Cheng, L., Zhang, X., Wu, Z., & Zheng, X. (2019). The modulatory effect and the mechanism of flavonoids on obesity. *Journal of Food Biochemistry*, 43(8), 12954. <https://doi.org/10.1111/jfbc.12954>
- Sousa, J. M., de Souza, E. L., Marques, G., Meireles, B., de Magalhães Cordeiro, Â. T., Gullón, B., Pintado, M. M., & Magnani, M. (2016). Polyphenolic profile and antioxidant and antibacterial activities of monofloral honeys produced by Meliponini in the Brazilian semiarid region. *Food Research International*, 84, 61–68. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2016.03.012>
- Suhre, K., McCarthy, M. I., & Schwenk, J. M. (2020). Genetics meets proteomics: perspectives for large population-based studies. *Nature Reviews Genetics*, 22, 19–37. <https://doi.org/10.1038/s41576-020-0268-2>
- Sun, L., Warren, F. J., Gidley, M. J., Guo, Y., & Miao, M. (2019). Mechanism of binding interactions between young apple polyphenols and porcine pancreatic  $\alpha$ -amylase. *Food Chemistry*, 283, 468–474. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.01.087>

- Sun, X., Li, P., Yang, X., Li, W., Qiu, X., & Zhu, S. (2017). From genetics and epigenetics to the future of precision treatment for obesity. *Gastroenterology Report*, 5(4), 266–270. <https://doi.org/10.1093/gastro/gox033>
- Sung, J., Ho, C. T., & Wang, Y. (2018). Preventive mechanism of bioactive dietary foods on obesity-related inflammation and diseases. *Food and Function*, 9(12), 6081–6095. <https://doi.org/10.1039/c8fo01561a>
- Tanisawa, K., & Higuchi, M. (2019). Nutrigenomics and personalized nutrition for the prevention of hyperglycemia and type 2 diabetes mellitus. In V. B. Patel (Ed.), *Molecular Nutrition Carbohydrates* (1st ed., pp. 339–352). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-849886-6.00009-4>
- Thilakarathna, W. W., Langille, M. G., & Rupasinghe, H. V. (2018). Polyphenol-based prebiotics and synbiotics: potential for cancer chemoprevention. *Current Opinion in Food Science*, 20, 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2018.02.011>
- Tian, D., & Meng, J. (2019). Exercise for Prevention and Relief of Cardiovascular Disease: Prognoses, Mechanisms, and Approaches. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 3756750. <https://doi.org/10.1155/2019/3756750>
- Torres, N., Guevara-Cruz, M., Velázquez-Villegas, L. A., & Tovar, A. R. (2015). Nutrition and Atherosclerosis. *Archives of Medical Research*, 46(5), 408–426. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.05.010>
- Tripathi, A. D., Mishra, R., Maurya, K. K., Singh, R. B., & Wilson, D. W. (2018). Estimates for world population and global food availability for global health. In R. R. Watson, R. B. Singh, & T. Takahashi (Eds.), *The Role of Functional Food Security in Global Health* (1st ed., pp. 3–24). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813148-0.00001-3>
- Tyers, M., & Mann, M. (2003). From genomics to proteomics. *Nature*, 422(6928), 193–197. <https://doi.org/10.1038/nature01510>
- Udenigwe, C. C., & Mohan, A. (2014). Mechanisms of food protein-derived antihypertensive peptides other than ACE inhibition. *Journal of Functional Foods*, 8(1), 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.03.002>
- Valdés, A., Cifuentes, A., & León, C. (2017). Foodomics evaluation of bioactive compounds in foods. *Trends in Analytical Chemistry*, 96, 2–13. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2017.06.004>
- Van Ommen, B., & Stierum, R. (2002). Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arena. *Current Opinion in Biotechnology*, 13(5), 517–521. [https://doi.org/10.1016/S0958-1669\(02\)00349-X](https://doi.org/10.1016/S0958-1669(02)00349-X)
- Vorage, L., Wiseman, N., Graca, J., & Harris, N. (2020). The association of demographic characteristics and food choice motives with the consumption of functional foods in emerging adults. *Nutrients*, 12(9), 2582. <https://doi.org/10.3390/nu12092582>
- Watanabe, Y., & Tatsuno, I. (2017). Omega-3 polyunsaturated fatty acids for cardiovascular diseases: present, past and future. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 10(8), 865–873. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1333902>
- Wiseman, M. J. (2019). Nutrition and cancer: Prevention and survival. *British Journal of Nutrition*, 122(5), 481–487. <https://doi.org/10.1017/S0007114518002222>

- Wu, Jianmin, Ma, N., Johnston, L. J., & Ma, X. (2020). Dietary Nutrients Mediate Intestinal Host Defense Peptide Expression. *Advances in Nutrition*, 11(1), 92–102. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz057>
- Wu, Jianping, Liao, W., & Udenigwe, C. C. (2017). Revisiting the mechanisms of ACE inhibitory peptides from food proteins. *Trends in Food Science and Technology*, 69, 214–219. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.07.011>
- Yang, C. S., Wang, H., & Sheridan, Z. P. (2018). Studies on prevention of obesity, metabolic syndrome, diabetes, cardiovascular diseases and cancer by tea. *Journal of Food and Drug Analysis*, 26(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2017.10.010>
- Yagishita, Y., Fahey, J.W., Dinkova-Kostova, A.T. & Kensler, T.W. (2019). Broccoli or Sulforaphane: Is It the Source or Dose That Matters? *Molecules*, 24(19), 3593. <https://doi.org/10.3390/molecules24193593>
- Zare, M., Norouzi Roshan, Z., Assadpour, E., & Jafari, S. M. (2020). Improving the cancer prevention/treatment role of carotenoids through various nano-delivery systems. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(0), 1–13. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1738999>
- Zhang, T.-T., Xu, J., Wang, Y. M., & Xue, C. H. (2019). Health benefits of dietary marine DHA/EPA-enriched glycerophospholipids. *Progress in Lipid Research*, 75, 100997. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2019.100997>
- Zhang, Z., Zhao, Y., Liao, X., Shi, W., Li, K., Zou, Q., & Peng, S. (2019). Deep learning in omics: A survey and guideline. *Briefings in Functional Genomics*, 18(1), 41–57. <https://doi.org/10.1093/bfpg/ely030>
- Zheng, Y., Tian, J., Yang, W., Chen, S., Liu, D., Fang, H., Zhang, H., & Ye, X. (2020). Inhibition mechanism of ferulic acid against  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase. *Food Chemistry*, 317, 126346. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126346>